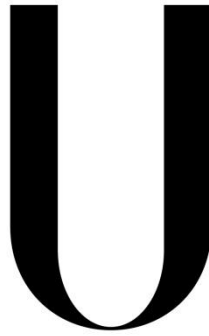


UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**Relação Entre as Resistências Aos Antibióticos e o
Consumo de Antibióticos em Portugal**
- Uma Abordagem Ecológica

Marta Alexandra Vargas Gomes

Orientadora: Prof. Doutora Cristina Furtado

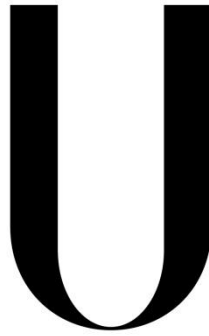
Coorientadora: Prof. Doutora Carla Torre

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Epidemiologia

2018

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**Relação Entre as Resistências Aos Antibióticos e o
Consumo de Antibióticos em Portugal**
- Uma Abordagem Ecológica

Marta Alexandra Vargas Gomes

Orientadora: Prof. Doutora Cristina Furtado

Coorientadora: Prof. Doutora Carla Torre

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Epidemiologia

2018

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da
Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 20 de novembro de 2018.**

Agradecimentos

Em primeiro lugar o meu maior reconhecimento pela Prof. Doutora Cristina Furtado, orientadora deste projeto. Agradeço tudo o que me ensinou e toda a sua disponibilidade para todos os passos deste projeto. Mais ainda agradeço sobretudo a sua exigência, o seu rigor científico, fazendo sempre que eu procurasse o melhor caminho. O seu entusiasmo, o seu bom senso e as palavras de incentivo nos momentos cruciais foram decisivos para levar a cabo este projeto.

À Prof. Doutora Carla Torre, minha coorientadora, por ter acompanhado desde os momentos iniciais, desde que fui sua estagiária no Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR). Agradeço também por ter lançado a primeira pedra para a ideia deste projeto que acabou por se tornar o tema da minha dissertação do mestrado em Epidemiologia. Também um obrigado pela exigência, pela colaboração e apoio incondicionais.

Agradeço ao Prof. Doutor Paulo Nogueira que foi um entusiasta e apoiou o projeto desde o início com constantes palavras de incentivo. Agradeço o otimismo constante e o facto de ter sempre contribuído com novas ideias quando parecia que tudo estava perdido. Também agradeço a disponibilização das bases de dados dos Grupos de Diagnóstico Homogéneo que foram essenciais no desenvolvimento deste projeto.

Ao Dr. José Pedro Guerreiro agradeço a sua disponibilização e apoio estatístico em qualquer dúvida e, além do mais, agradeço a persistência em tornar o projeto exequível.

Agradeço também ao CEFAR, na pessoa da Dra. Suzete Costa, pelo apoio e pela colaboração e cedência da base de dados de consumo de medicamentos que foi essencial na realização deste trabalho.

Agradeço também a outros elementos do CEFAR que contribuíram de uma forma ou de outra, quer para discussões iniciais para o delineamento do trabalho, quer na parte de disponibilização de dados ou incentivo e entusiasmo ao longo do projeto: Inês Teixeira, Patrícia Ferreira, Sónia Romano, Ana Rita Godinho, Paulo Carvalhas e Paula David.

Gostaria de agradecer também às minhas colegas de mestrado: à Mariana Almas, à Marta Afonso Silva, à Rosário Trindade e à Sónia Gonçalves. Julgo que tudo se torna mais fácil quando temos alguém que está a passar pelo mesmo que nós, nos dá incentivo, ajuda a perspetivar os problemas e a avançar perante quaisquer dúvidas. Muito obrigada a todas.

Também gostaria de agradecer à Prof. Doutora Filipa Alves da Costa que foi a primeira pessoa que me fez despertar o interesse por esta área e que ao longo dos últimos seis anos foi sempre a primeira pessoa a estar ao meu lado e apoiar-me em todas as ideias e projetos. É extremamente compensador perceber que existem pessoas que ajudam, apoiam e incentivam incondicionalmente.

Por fim, agradeço também à família e amigos pelo apoio constante e entusiasmo, apesar de muitas vezes terem ficado em segundo lugar.

Resumo

Introdução: Portugal é um país com um elevado consumo de antibióticos e uma proporção preocupante de resistência das bactérias aos mesmos. Em Portugal desconhece-se o padrão de utilização dos antibióticos nos últimos anos, bem como a sua associação com as resistências bacterianas e com os internamentos hospitalares.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o padrão de consumo de antibióticos em ambulatório, correlacionar esse padrão com o perfil de resistências aos antibióticos a nível nacional e ainda associar o consumo de antibióticos com os internamentos por infeções bacterianas dos tratos respiratório e urinário

Materiais e métodos: Estudo de análise secular de tendências que descreve o consumo de antibióticos entre 2004 e 2015 em Portugal e relaciona, do ponto de vista ecológico, o consumo com as resistências aos antibióticos e com os internamentos devido a infeções do trato respiratório e urinário. O estudo recorre a três bases de dados independentes e anonimizadas. O consumo mensal de antibióticos foi obtido através do sistema de informação SICMED/hmR, que é uma base de dados dos medicamentos dispensados em farmácias comunitárias. A proporção anual de estirpes bacterianas resistentes foi obtida através do sistema de monitorização realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), entre 2004 e 2015, sendo que para algumas estirpes a informação encontrava-se disponível apenas entre 2006 e 2015. A informação mensal dos internamentos foi obtida através da informação dos Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH), para os anos de 2011 a 2015. Os dados foram descritos utilizando estatística descritiva e foram utilizadas correlações de *Pearson* (ou *Spearman* quando aplicável) para relacionar o rácio de antibióticos de largo e estreito espectro e a proporção de resistências bacterianas. Por fim, utilizou-se uma regressão linear múltipla para associar o consumo de antibióticos indicados para infeções do trato respiratório e urinário e os episódios de internamento devido aos mesmos motivos. Todas as análises foram efetuadas com o SPSS v. 21 e considerou-se um nível de significância de 5%.

Resultados: Observou-se que o consumo de antibióticos em Portugal tem vindo a decrescer nos últimos 12 anos (-45,4%). Contudo o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito aumentou de 13,4 para 41,6, entre 2004 e 2015, respetivamente.

Demonstrou-se uma correlação forte e positiva entre o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e a maioria das estirpes bacterianas resistentes vigiadas, tendo-se demonstrado uma correlação positiva muito elevada, em particular, com a proporção de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas ($r=0,955$; valor- $p<0,001$) e a cefalosporinas de terceira geração ($r=0,950$; valor- $p<0,001$).

Por fim, os modelos realizados indicam que o consumo de antibióticos das classes de penicilinas e quinolonas explicam 87,6% (valor- $p<0,001$) da variação do número de internamentos motivados por infeções respiratória e o consumo de antibióticos das classes de penicilinas, sulfonamidas e outras explicam 78,0% (valor- $p<0,001$) da variação do número de internamentos

motivados por infecções urinárias. Quando considerados ambos os tipos de infecção, o consumo de penicilinas e sulfonamidas explicam 88,5% (valor- $p < 0,001$) da sua variabilidade.

Conclusões: Os resultados deste estudo sugerem que as resistências bacterianas estão associadas ao consumo de antibióticos de largo espectro, sendo que ambas têm aumentado ao longo dos anos analisados. Os resultados sugerem também que o consumo de penicilinas e quinolonas poderão explicar a variabilidade observada nos internamentos motivados infecções respiratórias, bem como o consumo de penicilinas, sulfonamidas e outros antibióticos poderão explicar a variabilidade do número de internamentos por infecções urinárias. Considerando o número de internamentos motivados por ambas as infecções, os consumos de penicilinas e sulfonamidas explicam numa maior proporção a sua variabilidade.

Palavras-chave: utilização de medicamentos, antibióticos, resistências, internamentos e infecções.

Abstract

Introduction: Portugal is a country with a high consumption of antibiotics and a worrisome proportion of bacterial resistance. Currently the Portuguese pattern of outpatient antibiotic consumption and its association with either bacterial resistance or hospitalisations due to respiratory and urinary tract infection is unknown.

This study aimed to characterise antibiotic outpatient consumption in Portugal, to correlate it with the development of antibiotic resistance and to associate it with hospitalisations due to respiratory and urinary tract infections.

Materials and methods: This is a secular trend study which describes antibiotic consumption between 2004 and 2015 in Portugal and associates, ecologically, antibiotic consumption with bacterial resistance and hospitalisations due to respiratory and urinary tract infections. This study resorts to three independent and anonymised databases. Monthly antibiotic consumption was obtained through the information system SICMED/hmR, which is a database of drugs dispensed at community pharmacies. The annual proportion of resistant bacterial strains was obtained through the INSA vigilance system, between 2004 and 2015, although for some bacterial strains information was only available between 2006 and 2015. Monthly hospitalisation was obtained from diagnosis related group (DRG), for the years 2011 and 2015. Descriptive statistics were used, and Pearson correlation were used (or Spearman when applicable), to correlate the ratio of broad and narrow spectrum antibiotic consumption and the proportion of bacterial resistance. A multiple linear regression was used to associate the consumption of antibiotics indicated for respiratory and urinary tract infection and the hospitalisations due to the same motives. All analyses were conducted using SPSS v. 21, at a 5% significance level.

Results: Antibiotic consumption has been decreasing over the past 12 years (-45.4%). However, the broad and narrow spectrum antibiotic consumption increased from 13.4 to 41.6, between 2004 and 2015, respectively. There was a strong and positive correlation between broad and narrow spectrum antibiotic consumption and most bacteria resistant strains under vigilance. The correlation was positive and very high particularly in the proportion of *Klebsiella pneumoniae* resistant to fluoroquinolones ($r=0.955$; $p\text{-value}<0.001$) and third generation cephalosporins ($r=0.950$; $p\text{-value}<0.001$).

Finally, the models developed demonstrate that the consumption of penicillins and quinolones explain 87.6% ($p\text{-value}<0.001$) of the variation of the number of hospitalisations due to respiratory infections and the consumption of penicillins, sulfonamides and other antibiotics explain 78.0% ($p\text{-value}<0.001$) of the variation of the number of hospitalisations due to urinary infections. When considering both types of infections, the consumption of penicillins and sulfonamides explain 88.5% ($p\text{-value}<0.001$) of its variation.

Conclusions: The results suggested that bacterial resistance is associated to the consumption of broad-spectrum antibiotics, both of which have increased over the analysed years. The results also suggested that consumption of penicillins and quinolones may explain the observed

variation in the hospitalisations due to respiratory infections, as so the consumption of penicillins, sulfonamides and others might explain the observed variation in the number of hospitalisations due to urinary infections. Considering the number of hospitalisations due to both respiratory and urinary infections, the consumption of penicillins and sulfonamides explain in a higher proportion its variation.

Keywords: drug utilization, antibiotics, resistance, hospitalisations and infections.

Índice

Índice de figuras	13
Índice de tabelas	14
1. Introdução	16
1.1. Justificação do estudo.....	16
1.2. Antibióticos.....	16
1.2.1. Conceitos gerais	16
1.2.2. Mecanismos de ação.....	18
1.2.3. Vigilância do consumo de antibióticos – ESAC-Net	20
1.2.4. Utilização de antibióticos em veterinária e suas consequências.....	24
1.3. Resistências aos antibióticos	26
1.3.1. Mecanismos de resistência aos antibióticos	26
1.3.2. Vigilância das resistências – EARS–Net.....	27
1.4. Consumo e resistência aos antibióticos	30
1.4.1. Associação entre o consumo e o padrão de resistências aos antibióticos	30
1.4.2. Iniciativas do uso racional de antibióticos.....	31
1.4.3. Desenvolvimento de novos antibióticos	33
2. Objetivos	35
2.1. Objetivos gerais.....	35
2.2. Objetivos específicos	35
2.3. Modelo conceptual.....	38
3. Estudo I – Evolução do consumo de antibióticos em ambulatório, de 2004 – 2015	39
3.1. Estudo I: Métodos.....	40
3.1.1. Desenho do estudo.....	40
3.1.2. Descrição de variáveis e fontes de informação.....	40
3.1.3. Análise estatística	42
3.1.4. Aspectos éticos do projeto.....	42
3.2. Estudo I: Resultados.....	43

3.2.1.	Evolução do consumo anual total de antibióticos, por regiões, em ambulatório, 2004-2015	43
3.2.2.	Evolução do consumo trimestral total de antibióticos, por regiões, em ambulatório, 2004-2015	44
3.2.3.	Evolução trimestral do consumo total de antibióticos em ambulatório entre 2004 e 2015	45
3.2.4.	Evolução trimestral do consumo total de antibióticos, por indicador, em ambulatório, 2004-2015	46
3.2.5.	Indicadores de qualidade de consumo, da ESAC-Net, em 2004	48
3.2.6.	Indicadores de qualidade de consumo, da ESAC-Net, em 2015	49
3.3.	Estudo I: Discussão	51
3.4.	Estudo I: Conclusão.....	55
4.	Estudo II - Correlações entre o Consumos de Antibióticos e o padrão de Resistências aos Antibióticos	56
4.1.	Estudo II: Métodos	57
4.1.1.	Desenho do estudo.....	57
4.1.2.	Descrição de fontes de informação e variáveis.....	57
4.1.3.	Análise estatística	58
4.2.	Estudo II: Resultados	60
4.2.1.	Resistência das estirpes bacterianas	60
4.2.2.	Correlação da resistência da <i>Klebsiella pneumoniae</i>	61
4.2.3.	Correlação da resistência da <i>E. coli</i>	62
4.2.4.	Correlação da resistência da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63
4.2.5.	Correlação da resistência do <i>Streptococcus pneumoniae</i>	64
4.2.6.	Correlação da resistência do <i>Staphylococcus aureus</i>	64
4.2.7.	Correlação da resistência do <i>Enterococcus</i> spp.	65
4.2.8.	Resumo dos resultados encontrados	66
4.3.	Estudo II: Discussão	67
4.4.	Estudo II: Conclusão	69
5.	Estudo III – Modelos preditivos da relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por infecção bacteriana	70
5.1.	Estudo III: Métodos.....	71
5.1.1.	Desenho do estudo.....	71
5.1.2.	Descrição das fontes de informação e variáveis	71

5.1.3.	Análise estatística	72
5.1.4.	Análise multivariada.....	72
5.2.	Estudo III: Resultados.....	73
5.2.1.	Internamentos por infecções respiratórias e urinárias bacterianas	73
5.2.2.	Modelos preditivos da relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por infecções respiratórias e urinárias bacterianas	76
5.3.	Estudo III: Discussão.....	78
5.4.	Estudo III: Conclusão.....	80
6.	Conclusões finais	81
7.	Referência bibliográficas	83
8.	Anexos	89
	Anexo A - Autorização da Comissão de Ética.....	90
	Anexo B - Códigos CID-9 para infecções bacterianas dos tratos respiratório e urinário	91
	Anexo C - Publicações realizadas em formato de <i>poster</i> no âmbito da presente dissertação	93

Índice de figuras

Figura 1. Classificação dos antibióticos pelo sistema ATC da OMS.....	17
Figura 2. Padrão de consumo total de antibióticos, em 2012 na Europa (adaptado do relatório do ESAC-Net, 2014 (9))	22
Figura 3. Consumo de antibióticos em veterinária, 2010 a 2013 (18-21)	24
Figura 4. <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina por país, em 2013 (adaptado do relatório anual de EARS-Net, 2014 (30)).....	29
Figura 5. Correlação entre o consumo de penicilinas e a prevalência de <i>Streptococcus pneumoniae</i> não-suscetíveis à penicilina (adaptado de Goossens <i>et al.</i> , 2005 (49)).....	31
Figura 6. Resultados da campanha Belga de promoção do uso racional de antibióticos (adaptado de Goossens <i>et al.</i> , 2008 (52)).....	32
Figura 7. Ordem cronológica entre a descoberta de antibióticos e o desenvolvimento de resistências aos antibióticos (adaptado de Tang <i>et al.</i> , 2014 (41)).....	34
Figura 8. Modelo conceptual.....	38
Figura 9. Evolução trimestral do consumo de antibióticos, em DHD, em Portugal e por regiões, desde 2004 a 2015	45
Figura 10. Evolução trimestral do consumo de antibióticos, em DHD, em Portugal, desde 2004 a 2015	45
Figura 11. Consumo de antibióticos, por classes, desde 2004 a 2015.....	46
Figura 12. Evolução do rácio entre consumo de antibióticos de espectro largo e estreito, desde 2004 a 2015	48
Figura 13. Resistência das estirpes bacterianas, entre 2004 e 2015	60
Figura 14. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a fluoroquinolonas	61
Figura 15. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a cefalosporinas de terceira geração	62
Figura 16. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de <i>E. coli</i> a cefalosporinas de terceira geração	63
Figura 17. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a fluoroquinolonas.....	64
Figura 18. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e MRSA.....	65
Figura 19. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de <i>Enterococcus faecalis</i> a aminopenicilinas.....	65

Figura 20. Internamentos por ITR e ITU, entre 2011 e 2015.....	73
Figura 21. Percentagem de episódios de internamento com tempo ≥ 1 dia <i>versus</i> day cases, para ITR inferior e superior.....	74
Figura 22. Percentagem de episódios de internamento com tempo ≥ 1 dia <i>versus</i> day cases, para ITU	75
Figura 23. Tempo médio de internamento por tipo de infecção, entre 2011 e 2015.....	75

Índice de tabelas

Tabela I. Resumo das classes de antibióticos, mecanismos de ação e código ATC	18
Tabela II. Descrição dos indicadores de qualidade de consumo de antibióticos definidos pelo ESAC-Net (adaptado de Adriaenssens <i>et al.</i> , 2011 (16)).....	21
Tabela III. Indicadores de qualidade ESAC-Net, em 2012 (adaptado do relatório do ESAC-Net, 2014 (9)).....	23
Tabela IV. Percentagem de isolados não suscetíveis às classes de antibióticos, em Portugal (adaptado do relatório anual de EARS-Net, 2014 (30)).....	29
Tabela V. Consumos reais e metas para o consumo de antibióticos, em DHD (Plano Nacional de Saúde 2012-2016 (55)).....	33
Tabela VI. Resumos dos objetivos e estudos da presente dissertação	37
Tabela VII. Indicadores de qualidade de consumo preconizados pelo ESAC-Net (adaptado de Adriaenssens <i>et al.</i> , 2011 (16)).....	41
Tabela VIII. Evolução do consumo total de antibióticos, em DHD, por regiões, desde 2004 a 2015.....	44
Tabela IX. Indicadores de qualidade do consumo de antibióticos em 2004, em Portugal e por regiões	49
Tabela X. Indicadores de qualidade do consumo de antibióticos em 2015, em Portugal e por regiões	50
Tabela XI. Regra para a interpretação do coeficiente de correlação (adaptado de Hinkle <i>et al.</i> , 2003 (86)).....	58
Tabela XII. Resumo das correlações entre o rácio de antibióticos e largo e estreito espectro e as resistências aos antibióticos	66
Tabela XIII. Característica dos indivíduos internados, por motivo de internamento.....	74
Tabela XIV. Resumo dos resultados dos modelos de regressão linear múltipla.....	77

Lista de abreviaturas

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANF	Associação Nacional das Farmácias
ARNm	Ácido ribonucleico mensageiro
ATC	<i>Anatomical, Therapeutic and Chemical</i>
CID-9	Classificação Internacional de Doenças 9
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
DDD	Dose diária definida
DGS	Direção-Geral da Saúde
DHD	Dose diária definida por mil habitantes por dia
GDH	Grupos de Diagnóstico Homogéneo
Gram -	Gram negativas
Gram +	Gram positivas
EARS-Net	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ESAC-Net	<i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EUA	Estados Unidos da América
<i>GAIN Act</i>	<i>Generating Antibiotics Incentives Now Act</i>
IC95%	Intervalo de confiança a 95%
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
ITR	Infeção do trato respiratório
ITU	Infeção do trato urinário
MNSR	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (<i>Methicilin resistant Staphylococcus aureus</i>)
NOC	Norma de Orientação Clínica
NUTS	Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PABA	Ácido p-aminobenzóico
R²	Coefficiente de determinação ajustado
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

1. Introdução

1.1. Justificação do estudo

Os antibióticos foram um marco no desenvolvimento farmacológico e promoveram o aumento da longevidade da população, tendo contribuído largamente para a melhoria da Saúde Pública a nível mundial (1).

No entanto diversos estudos têm comprovado que a utilização excessiva e inadequada de antibióticos está na origem do aparecimento de resistências bacterianas e, consequentemente, da inefetividade terapêutica desta classe de fármacos (2-5).

Portugal é um país com um elevado consumo de antibióticos, em comparação com os países do centro e do norte da Europa (6-10). No entanto desconhece-se de que forma os padrões de consumo de antibióticos estão a influenciar resistências bacterianas aos mesmos.

Neste contexto, pretende-se com este trabalho conhecer e caracterizar os padrões de consumo de antibióticos por Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos (NUTS) II ao longo dos últimos 12 anos, em Portugal. Por outro lado e uma vez, que em Portugal não existem bases de dados que relacionem o consumo de antibióticos ao nível do indivíduo com as resistências do mesmo indivíduo, pretendeu-se associar, a nível ecológico, estes dois fatores.

Por fim, associou-se o consumo de antibióticos, para infeções respiratórias e urinárias, aos internamentos motivados por estas mesmas duas infeções. Apesar de mais uma vez serem dados totais a nível nacional, isto é, sem relação ao nível do indivíduo, pretendem adicionar uma peça de conhecimento que sensibilize os principais intervenientes para a importância da utilização racional dos antibióticos.

Assim, ao utilizar os antibióticos de forma racional, persiste a esperança de não se desperdiçar esta ferramenta farmacológica devido ao rápido desenvolvimento das bactérias que produzem uma crescente resistência aos antibióticos, levando à inefetividade dos mesmos.

1.2. Antibióticos

1.2.1. Conceitos gerais

Os antibióticos dividem-se em várias classes nas quais se encontram diversos tipos de antibióticos. Estas classes encontram-se muitas vezes agrupadas de acordo com o seu mecanismo de ação, o qual poderá definir o tipo de bactérias sobre o qual atuará, isto é, bactérias gram positivas (gram +), gram negativas (gram -) ou ambos os tipos.

Entre as diversas formas de agrupar os antibióticos a estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é a classificação através do sistema *Anatomical, Therapeutic and Chemical* (ATC), sendo que os antibióticos pertencem ao grupo J01 (11). A classificação ATC recomenda

a classificação por níveis, desde o nível 1, o qual indica a classe do fármaco, até ao nível 5, que indica a substância ativa (Figura 1) (11):

J - Anti-infecciosos para uso sistémico	Nível 1
J01 - Antibacterianos para uso sistémico	Nível 2
J01A - Tetraciclínas	Nível 3
J01B - Anfenicóis	
J01C - Antibacterianos β-lactâmicos, penicilinas	
J01D - Outros antibacterianos β-lactâmicos	
J01E - Sulfonamidas e trimetopim	
J01F - Macrólidos, lincosamidas e estreptograminas	
J01G - Aminoglicosídeos	
J01M - Antibacterianos quinolonas	
J01R - Combinações de antibacterianos	
J01X - Outros antibacterianos	

Figura 1. Classificação dos antibióticos pelo sistema ATC da OMS
Legenda: ATC: *Anatomical, Therapeutic and Chemical*; OMS: Organização Mundial de Saúde

Além de estabelecer uma forma de agrupar fármacos, a OMS preconiza igualmente a forma de relatar consumos de medicamentos, através da métrica dose diária definida (DDD). A DDD é a dose média diária de manutenção de uma determinada substância ativa para um indivíduo adulto de 70kg de peso. Esta métrica é particularmente útil quando se pretende comparar consumos entre países ou regiões, uma vez que é independente da forma de dispensar medicamentos, isto é, quer esta seja através de embalagens ou por unidoses, tornando possível a uniformização da medida para a comparação de consumos por DDD (11, 12).

No entanto, a métrica DDD relata os consumos totais e é sensível ao número de habitantes. Assim, se for pretendido comparar dois países com densidades populacionais totalmente diferentes deverá proceder-se ao ajuste através do cálculo *per capita*, ou seja, o cálculo da DDD por mil habitantes por dia (DHD), de acordo com a seguinte equação (12):

$$DHD = \frac{\text{Total DDDs consumidas}}{\text{População} \times 365 \text{ dias}} \times 1000$$

Legenda: DDD - Dose Diária Definida; DHD - DDD por mil habitantes por dia

Desta forma é possível comparar-se consumos de fármacos entre países, e mesmo entre diferentes regiões, do mesmo país, com diferentes densidades populacionais.

1.2.2. Mecanismos de ação

Existem diversos tipos de mecanismos de ação próprios de cada classe de antibiótico (Tabela I). Contudo e de uma forma geral, o primeiro passo de caracterização do antibiótico diz respeito à sua forma de atuação, isto é, se o antibiótico é bacteriostático ou bactericida (Tabela I). Os primeiros inibem o crescimento ou multiplicação da bactéria, pelo que, a eliminação do microrganismo fica a cargo do sistema imunitário do indivíduo. Por oposição, os antibióticos bactericidas, eliminam a bactéria não estando, por isso, dependentes da competência do sistema imunitário do hospedeiro (13).

O mecanismo próprio de cada classe de antibióticos poderá ser classificado de acordo com o apresentado na Tabela I, isto é, de acordo com o local de atuação na função da célula bacteriana (14).

Tabela I. Resumo das classes de antibióticos, mecanismos de ação e código ATC

Classe	Mecanismo de ação	Código ATC – 4 nível	Exemplos de antibióticos
Penicilinas [¥]	Antibióticos que atuam na parede bacteriana	J01CA	Ampicilina, Benzilpenicilina benzatínica, Flucloxacilina
		J01CE	
		J01CF	
Inibidores das β -lactamases		J01CG	Sulbactam, Ácido clavulânico
Cefalosporinas [¥]	Antibióticos que interferem com os ribossomas bacterianos (subunidade 30S)	J01DB	Cefadroxil, Cefaclor, Cefixima, Cefepima
		J01DC	
		J01DD	
		J01DE	
Monobactams [¥]		J01DF	Aztreonam
Carbapenems [¥]		J01DH	Meropenem, Ertapenem
Glicopeptídeos [¥]	Antibióticos que interferem com os ribossomas bacterianos (subunidade 50S)	J01XA	Vancomicina, Teicoplanina
Tetraciclins [§]		J01AA	Tigeciclina, Doxíciclina
Aminoglicosídeos [¥]		J01GB	Gentamicina, Amicacina
Cloranfenicol [§]		J01BA	Cloranfenicol
Macrólidos [§]	Outros antibióticos que interferem com a síntese proteica	J01FA	Eritromicina, Azitromicina
Lincosamidas [¥]		J01FF	Clindamicina
Estreptograminas		J01FG	Quinupristina Dalfopristina
Oxazolidinonas	Antibióticos que interferem com o metabolismo bacteriano (Antimetabolitos)	J01XX08	Linezolida
Sulfonamidas [§]		J01EB	Sulfanilamida, Sulfadiazina,
		J01EC	
		J01ED	
Trimetoprim		J01EA	Trimetoprim

Classe	Mecanismo de ação	Código ATC – 4 nível	Exemplos de antibióticos
Quinolonas [¶]	Antibióticos que interferem com os ácidos nucleicos	J01MA J01MB	Ciprofloxacina, Ácido nalidíxico
Derivados de imidazol [¶]		J01XD	Metronidazol

Legenda: [¶]antibióticos bactericidas; [§]antibiótico bacteriostático (13); ATC - *Anatomical, Therapeutic and Chemical*

De uma forma geral os antibióticos poderão agrupar-se em cinco tipo de mecanismos de ação (14):

1. Antibióticos que atuam na parede bacteriana

As bactérias possuem uma camada externa rígida, que confere forma, tamanho e mantem uma elevada pressão osmótica interna. A destruição ou inibição da formação desta camada externa conduz à lise da célula bacteriana. Num ambiente hipertónico a parede bacteriana danificada leva à formação de bactérias limitadas por uma membrana citoplasmática frágil. Se as bactérias forem colocadas num meio ambiente com tonicidade normal poderão absorver demasiado fluído e, posteriormente, rebentar (14).

Todos os antibióticos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes) inibem seletivamente a síntese da parede bacteriana e, desta forma, são ativos contra o crescimento bacteriano. Outros antibióticos, como os glicopéptidos inibem os passos iniciais de um constituinte da parede bacteriana – o peptidoglicano – impedindo esta de se formar e tornar a bactéria viável (14).

2. Antibióticos que interferem com os ribossomas bacterianos (subunidade 30S e 50S)

As bactérias possuem ribossoma 70S, enquanto os mamíferos possuem ribossoma 80S, o que explica que os antibióticos que danificam as células bacterianas não danificam as células do hospedeiro (14).

A síntese proteica das bactérias ocorre através da “leitura” do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) por parte dos seus diversos ribossomas. Os antibióticos que atuam através deste mecanismo, nomeadamente, os macrólidos, aminoglicosídeos, lincosamidas, tetraciclina, cloranfenicol e estreptograminas, ligam-se seletivamente a uma das subunidades do ribossoma, à subunidade 30S ou 50S do ribossoma 70S. Ao ligarem-se às subunidades dos ribossomas interferem com a formação e/ou iniciação dos complexos para a formação da cadeia peptídica. Assim o complexo formado torna-se numa proteína não funcional, impedindo a realização de funções vitais e consequente replicação bacteriana (14).

3. Outros antibióticos que interferem com a síntese proteica

A classe de antibióticos que possui este mecanismo de ação são as oxazolidinonas, sendo a linezolida o antibiótico de referência desta classe farmacológica (14, 15).

Estes antibióticos possuem um mecanismo de ação único, específico das bactérias gram+. Estes compostos interferem com o processo de tradução: ligam-se ao complexo 23S da subunidade

50S do ribossoma bacteriano e evitam a formação de um complexo de iniciação funcional 70S, que é um componente essencial do processo de tradução. Ao inviabilizarem a tradução irão impedir o processo de replicação bacteriana (15).

4. Antibióticos que interferem com o metabolismo bacteriano (Antimetabolitos)

Para a formação de ácido desoxirribonucleico (ADN) as bactérias necessitam de ácido fólico. Enquanto os mamíferos obtêm este composto pela dieta, as bactérias necessitam de o sintetizar. Assim, ao inibir a síntese destes compostos, a síntese de ADN bacteriano e, conseqüente replicação celular, é também inibida. Entre os antibióticos que atuam de acordo com este princípio encontram-se as sulfonamidas e o trimetoprim (14).

As sulfonamidas são análogos estruturais de um metabolito da célula bacteriana – o ácido p-aminobenzóico (PABA). O PABA está envolvido na síntese do ácido fólico e ao ser substituído pelas sulfonamidas vai produzir análogos não funcionais do ácido fólico, prevenindo o crescimento da célula bacteriana (14).

O trimetoprim atua num passo distinto da metabolização do ácido fólico. Este inibe uma enzima da cadeia de formação do ácido fólico, o dihidrofolato redutase. Esta enzima, transforma o ácido dihidrofólico em ácido tetrahidrofólico, levando à síntese de purinas e, por fim, à formação do ADN bacteriano (14).

As sulfonamidas e o trimetoprim podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto – designando-se o composto associado por co-trimoxazol. Ao serem utilizadas em conjunto atuam sinergicamente em processos sequenciais, o que aumenta a sua eficácia (14).

5. Antibióticos que interferem com os ácidos nucleicos

As quinolonas, as fluoroquinolonas inibem a síntese dos ácidos nucleicos. Estes compostos inibem a síntese do ADN microbiano através do bloqueio de enzimas – topoisomerases – que são fundamentais no processo de replicação e reparação do seu ADN (14).

Por sua vez, os derivados do imizadol – metronidazol – ligam-se ao ADN e impedem a replicação celular das bactérias (14).

1.2.3. Vigilância do consumo de antibióticos – ESAC-Net

Existem diversas iniciativas de vigilância do consumo de antibióticos. Na Europa, a rede europeia *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net) vigia e publica anualmente os consumos de antibióticos de 30 países europeus (8-10) . Esta rede criou também um sistema de classificação de consumo de antibióticos nos diversos países, de acordo com indicadores de qualidade estabelecidos pela própria organização da ESAC-Net (16).

Dos indicadores de qualidade destaca-se o rácio de largo e estreito espectro. Este indicador de qualidade é particularmente importante, pois apenas através deste indicador pode ter-se uma noção do padrão de qualidade do consumo de antibióticos. Assim, quanto menor o rácio melhor o padrão de consumo de antibióticos, uma vez que indica que a utilização de

antibióticos de espectro estreito é privilegiada face à utilização de antibióticos de espectro largo, os quais deverão ser utilizados em menor frequência (16).

Os indicadores de qualidade da ESAC-Net encontram-se na Tabela II (16):

Tabela II. Descrição dos indicadores de qualidade de consumo de antibióticos definidos pelo ESAC-Net (adaptado de Adriaenssens *et al.*, 2011 (16))

Indicador	Descrição do indicador
Consumo absoluto de antibióticos	Utilização de antibióticos (J01), em DHD
Consumo absoluto de penicilinas	Utilização de penicilinas (J01C), em DHD
Consumo absoluto de cefalosporinas	Utilização de cefalosporinas (J01D), em DHD
Consumo absoluto de macrólidos, lincosamidas e streptograminas	Utilização de macrólidos, lincosamidas e streptograminas (J01F), em DHD
Consumo absoluto de quinolonas	Utilização de quinolonas (J01M), em DHD
Consumo relativo de penicilinas sensíveis às β -lactamases (%)	Utilização de penicilinas sensíveis às β -lactamases (J01CE), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Consumo relativo de associações de penicilinas com β -lactamases (%)	Utilização de combinações de penicilinas, incluindo os inibidores das β -lactamases (J01CR), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Consumo relativo de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (%)	Utilização de cefalosporinas de terceira e quarta gerações (J01DD e J01DE), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Consumo relativo de fluoroquinolonas (%)	Utilização de fluoroquinolonas (J01MA), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito (%)	Rácio de consumo de antibiótico largo espectro [J01 (CR+DC+DD + (F-FA01))] /estreito espectro [J01 (CE+DB+FA01)]
Variação sazonal do consumo absoluto de antibióticos (%)	Variação sazonal de utilização de antibióticos [(DDD Out-Dez e DDD Jan-Mar / DDD Jul-Set e DDD Abr-Jun) -1] x100 Nota: O ano começa em Julho e acaba a Junho do ano seguinte.
Variação sazonal do consumo absoluto de fluoroquinolonas (%)	Variação sazonal de utilização de quinolonas [(DDD Out-Dez e DDD Jan-Mar / DDD Jul-Set e DDD Abr-Jun) -1] x100 Nota: O ano começa em Julho e acaba a Junho do ano seguinte.

Legenda: DDD - Dose Diária Definida; DHD - DDD por mil habitantes por dia

Para efeitos de classificação, a ESAC-Net divide os valores por sextis e classifica os países de acordo com o resultado dos diversos indicadores relativos ao consumo de antibióticos.

O relatório, referente ao último ano publicado (2012), classifica os diversos países avaliados em sextis. Portugal, de acordo com o relatório de 2012 do ESAC-Net encontra-se classificado no terceiro sextil, no indicador de qualidade de consumo total de antibióticos em DHD (Figura 2) (9).

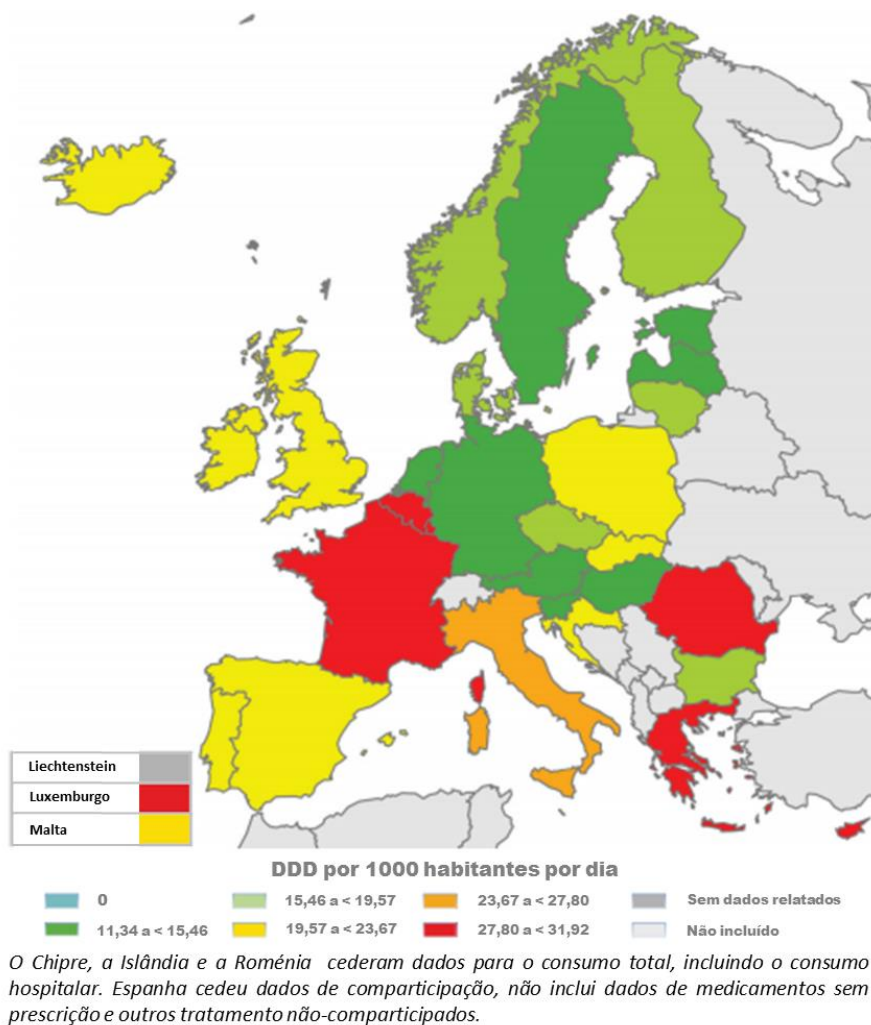


Figura 2. Padrão de consumo total de antibióticos, em 2012 na Europa (adaptado do relatório do ESAC-Net, 2014 (9))

Para os restantes indicadores, a ESAC-Net define quartis, mínimo, p25, p50 e p75, de acordo com os consumos de antibióticos disponibilizados pela totalidade de países que fazem parte da rede. O mínimo corresponde ao país que apresenta o melhor consumo de antibióticos, no indicador específico. O p50 define um valor de um indicador específico até ao qual se encontram metade dos países. Por fim, p75 representa o valor que 75% dos países apresentam valores inferiores no indicador em questão (Tabela III) (9).

Por exemplo, o mínimo do indicador do consumo total de antibióticos (J01) é 11,34 DHD, que corresponde ao consumo total de antibióticos na Holanda – país com melhor classificação neste indicador. O p25 é de 15,20, entre o p0 e o p25, encontram-se a Estónia (11,61 DHD), a Letónia (13,06 DHD), a Hungria (13,76 DHD), a Áustria (13,93 DHD), a Eslovénia (14,30 DHD), a Alemanha (14,87 DHD), que representam os países com melhor classificação no indicador de consumo total de antibióticos. Por outro lado, os países que apresentam um consumo total de antibióticos acima do valor definido para o p75 (22,93 DHD) representam 25% dos países com pior consumo total de antibióticos: Irlanda (23,02 DHD), Itália (27,56 DHD), França (29,69 DHD), Chipre (29,71 DHD), Bélgica (29,76 DHD), Roménia (30,40 DHD) e Grécia (31,92 DHD).

Portugal encontrou-se frequentemente acima da mediana (p50) definida nos indicadores de qualidade de consumo, isto é, encontrou-se em todos os indicadores na metade dos países com pior classificação indicadores avaliados, exceto no indicador referente ao consumo de cefalosporinas (J01D) (Tabela III) (9).

Tabela III. Indicadores de qualidade ESAC-Net, em 2012 (adaptado do relatório do ESAC-Net, 2014 (9))

País	Consumo em DHD					Consumo relativo				Largo /Estreito	Variação sazonal	
	J01	J01C	J01D	J01F	J01M	J01C E_%	J01C R_%	J01D D+DE _%	J01M A_%		J01_ VS	J01M _VS
Alemanha	14,9	4,5	2,8	2,7	1,5	5,7	2,6	3,0	9,7	5,0	31,2	25,5
Áustria	13,9	6,3	1,6	3,2	1,3	5,8	32,0	4,1	9,3	8,1	29,4	18,0
Bélgica	29,8	17,0	1,5	3,4	2,8	0,1	30,3	<0,1	9,3	79,2	33,4	26,1
Bulgária	18,5	7,8	2,4	3,1	2,4	1,3	13,7	2,3	13,0	10,1	-	-
Chipre*	29,7	13,9	5,4	2,9	3,6	0,3	30,7	2,4	11,9	28,5	-	-
Croácia	21,7	11,2	3,5	3,0	1,5	3,8	35,1	3,6	6,9	8,2	-	-
Dinamarca	16,4	10,3	0,0	2,3	0,6	27,9	6,4	<0,1	3,4	0,6	16,1	6,2
Eslováquia	20,0	7,9	3,5	4,9	2,0	6,5	23,9	2,6	9,8	8,9	-	-
Eslovénia	14,3	9,6	0,3	1,8	1,1	13,6	29,3	0,5	7,6	3,2	30,2	9,7
Espanha [‡]	20,9	13,1	1,5	2,0	2,6	0,4	38,5	2,2	12,3	66,3	-	-
Estónia	11,6	4,4	1,0	2,4	0,8	1,9	13,3	<0,1	7,3	10,5	29,9	8,4
Finlândia	19,5	6,5	2,3	1,6	0,9	6,8	7,4	<0,1	4,6	0,8	21,0	10,9
França	29,7	17,4	2,4	3,7	1,9	0,5	24,5	5,6	6,3	50,6	-	-
Grécia	31,9	12,7	6,5	7,8	2,3	0,1	18,9	0,2	7,3	258,3	-	-
Holanda	11,3	4,5	0,0	1,5	0,8	3,0	16,0	0,1	7,1	7,8	-	-
Hungria	13,8	6,3	1,8	2,4	1,9	2,7	32,9	2,5	13,7	21,5	55,0	32,9
Islândia*	22,1	12,0	0,7	1,7	1,0	11,0	17,5	0,3	4,6	1,7	16,1	8,4
Irlanda	23,0	12,5	1,2	4,2	0,9	4,3	29,6	0,4	3,8	6,5	17,4	14,2
Itália	27,6	15,4	2,4	4,7	3,5	<0,1	39,8	6,8	12,2	158,4	34,3	23,9
Letónia	13,1	6,2	0,5	1,5	1,0	0,1	13,0	0,3	7,6	11,5	-	-
Lituânia	16,2	9,1	0,9	1,9	1,0	1,1	10,6	0,1	5,9	10,5	-	-
Luxemburgo	27,9	13,8	3,7	4,0	2,8	0,1	32,6	0,1	10,0	47,5	35,3	21,0
Malta	22,5	9,0	5,3	3,7	2,0	0,2	35,6	1,3	8,9	162,1	-	-
Noruega	16,9	6,8	0,1	2,0	0,6	21,2	<0,1	<0,1	3,3	0,2	-	-
Polónia	19,8	9,1	2,2	3,5	1,2	0,8	19,3	0,1	6,0	36,9	-	-
Portugal	22,7	12,4	1,6	3,2	2,5	0,1	41,1	1,0	10,9	34,9	23,1	6,7
Reino Unido	20,1	9,3	0,6	3,1	0,4	4,0	6,6	<0,1	2,1	1,6	11,7	0,4
República Checa	17,5	7,1	1,4	3,5	1,1	8,4	21,6	0,4	6,0	5,4	17,3	9,1
Roménia*	30,4	17,2	4,4	2,7	3,4	3,3	25,6	3,0	11,1	8,4	-	-
Suécia	14,1	7,0	0,2	0,6	0,8	27,7	1,7	0,2	5,3	0,2	-	-
mínimo	11,3	4,4	0,0	0,6	0,4	0,0	0,0	0,0	2,1	0,2	11,7	0,4
p25	15,2	6,9	0,8	2,0	0,9	0,3	13,1	0,1	5,9	5,1	17,3	8,4
p50	19,9	9,2	1,6	2,9	1,4	2,8	22,8	0,4	7,4	9,5	29,4	10,9
p75	22,9	12,6	2,7	3,5	2,4	6,5	31,7	2,4	10,0	36,4	32,3	22,5

Legenda: *Chipre, Islândia e Roménia cederam dados de consumo total, isto é, incluindo consumo hospitalar; [‡]Espanha cedeu consumos provenientes de dados de comparticipação; ≥ mínimo e ≤ p25; >p25 e ≤ p50; >p50 e ≤ p75; >p75

Em Portugal, a entidade que colabora com a ESAC-Net é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (Infarmed). Esta entidade publicou um relatório com a

evolução do consumo de antibióticos por classes e distritos do território português, entre 2000 e 2007 (17). Na globalidade verificou-se que o consumo total de antibióticos, entre 2000 e 2007, decresceu 9,36%, sendo que a redução no consumo foi superior na região de Lisboa e Vale do Tejo e menor na região do Algarve. Os resultados por classes demonstraram uma redução no consumo de tetraciclina, cefalosporinas, sulfonamidas, quinolonas e outros antibióticos (cloranfenicol, aminoglicosídeos e outros). Por oposição observou-se um aumento no consumo da associação de dose fixa de penicilinas com inibidores das β -lactamases (por exemplo, amoxicilina com ácido clavulânico) e de macrólidos (17).

1.2.4. Utilização de antibióticos em veterinária e suas consequências

Além da utilização de antibióticos nos seres humanos é ainda importante realçar a sua utilização no âmbito da veterinária, zootecnia e pecuária.

Em Portugal, o ponto 3 do artigo 120.º do Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 outubro, legislou a necessidade de monitorizar a utilização de antibióticos na veterinária.

O último relatório sobre o consumo de antibióticos em veterinária foi publicado em 2013 e declarou um total de 179,9 toneladas de antibióticos vendidos em Portugal, dos quais a maior parcela diz respeito ao consumo de tetraciclina (69,9 toneladas), seguido do consumo de penicilinas (33,9 toneladas) e macrólidos (22,8 toneladas). De acordo com o mesmo relatório, a maior proporção de antibióticos é utilizada em aves (18).

Nos relatórios de 2010 a 2013, o consumo total de antibióticos em veterinária teve uma tendência decrescente até 2012, tendo mais recentemente demonstrado um aumento entre 2012 e 2013 (Figura 3) (18-21).

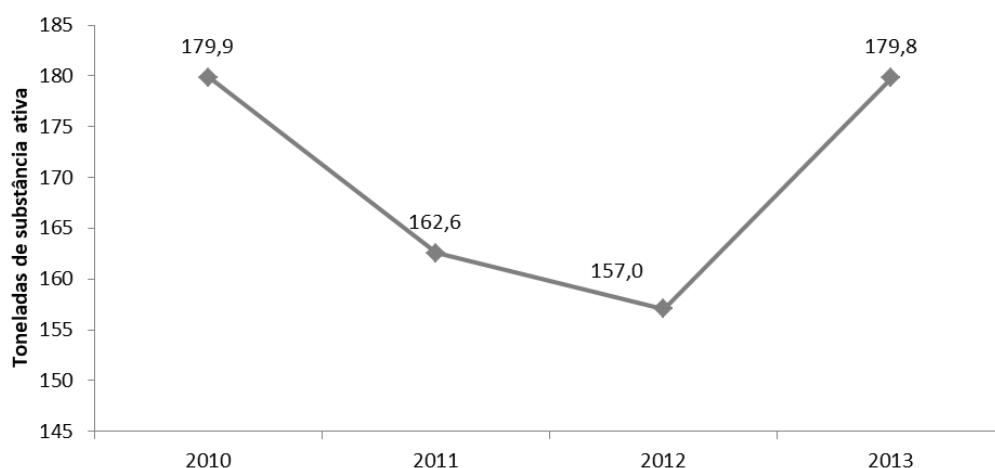


Figura 3. Consumo de antibióticos em veterinária, 2010 a 2013 (18-21)

Na União Europeia, cerca de 50% do consumo de antibióticos destina-se a animais (22). Contudo, em países como a Alemanha, Dinamarca, Holanda, Noruega e Suécia, o consumo de

antibióticos em animais é vigiado. Dados de 2008, da Alemanha, relatam que cerca de 85% do consumo de antibióticos é destinado ao uso em veterinária (2). Um estudo conduzido por Wellington *et al.*, 2013 destaca o impacto do consumo da classe das quinolonas e tetraciclinas, que não sendo antibióticos biodegradáveis, persistem no solo e na água durante longos períodos (23).

Nos Estados Unidos da América (EUA), dados de vendas anuais de 2012, em peso da substância ativa, dão conta do uso veterinário excessivo de determinadas classes de antibióticos, nomeadamente tetraciclinas (5.642.566 kg), penicilinas (880.162 kg) e macrólidos (582.835 kg)¹ (24).

Os antibióticos são utilizados em veterinária por diversos motivos. Do ponto de vista terapêutico, os antibióticos são administrados aos animais através da alimentação, para tratar infeções ou também para profilaxia dos animais que poderão estar em contacto com os primeiros. Contudo, os antibióticos também são administrados a animais sem doenças infecciosas diagnosticadas. Neste contexto poderão ser utilizados de forma profilática em animais saudáveis que estão confinados a determinadas áreas, por exemplo, durante o transporte e para animais criados em condições industriais. Por fim, uma outra utilização está relacionada com a promoção do crescimento e a eficiência alimentar. Neste tipo de utilização, os antibióticos são administrados em doses subterapêuticas na alimentação ou na água e promovem um crescimento rápido do animal, com menor quantidade de alimentos. Apesar do mecanismo não estar totalmente compreendido julga-se que a utilização dos antibióticos leva à prevenção de doenças e, conseqüentemente, a um crescimento mais rápido dos animais (24).

Dados de 2012 dos EUA demonstraram que cerca de 94% dos antibióticos utilizados foram administrados através da alimentação ou da água ingeridas pelos animais e apenas 4% dos medicamentos foram administrados através de injeção (entre os restantes encontram-se outras vias de administração). Destaca-se ainda que a grande maioria dos antibióticos vendidos para uso veterinário, nos EUA, não necessitam de prescrição pelo profissional de saúde adequado (25).

Este uso de antibióticos tanto em doses terapêuticas como em doses subterapêuticas já foi associado ao aparecimento de resistências, de acordo com diversos estudos (26-29).

Neste sentido é de realçar que o contacto direto com animais, bem como a contaminação ambiental por agentes etiológicos, suscetíveis ou resistentes aos antibióticos, podem ser transmitidos ao Homem através da cadeia alimentar (24).

¹Na conversão foi considerado que 1 kilograma (kg) corresponde a 2,20 libras (lb).

1.3. Resistências aos antibióticos

Logo após a descoberta da penicilina em 1940 surgiram as primeiras falências terapêuticas aos antibióticos (13). Contudo, ao longo dos últimos anos tem sido descrito um aumento das resistências de diversas bactérias aos antibióticos (30, 31).

Na realidade, a resistência das bactérias aos antibióticos é um mecanismo natural de adaptação destes microrganismos à pressão seletiva do meio ambiente que têm sido sujeitos, ou seja, é a consequência da adaptação das bactérias à exposição aos antibióticos utilizados nos seres humanos, na agricultura ou até mesmo inapropriadamente como desinfetantes na veterinária (32). Atualmente e do ponto de vista biológico, já é aceite que a crescente resistência aos antibióticos é o resultado direto do uso dos mesmos (33).

Em geral, os motivos que levam ao aumento das resistências aos antibióticos têm sido descritos como os seguintes (13, 34-40):

- Utilização em doses subterapêuticas de antibióticos para tratamento e profilaxia de infeções;
- Não cumprimento com as práticas de controlo da infeção preconizadas;
- Necessidade de prolongamento de internamento e o aumento da duração do internamento nas unidades de cuidados intensivos;
- Múltiplas comorbilidades associadas aos doentes internados;
- Aumento da utilização de dispositivos invasivos e cateteres;
- Práticas de controlo da infeção diminutas e transferência entre hospitais de doentes colonizados com espécies resistentes aos antibióticos;
- Concentração de doentes colonizados com espécies resistentes aos antibióticos em unidades de cuidados prolongados;
- Utilização de antibióticos na agricultura e veterinária;
- Aumento da circulação de pessoas e bens, através de viagens nacionais e internacionais.

1.3.1. Mecanismos de resistência aos antibióticos

Os mecanismos pelos quais as bactérias adquirem resistência aos antibióticos são diversos. Em geral as bactérias adquirem resistências através das seguintes adaptações:

1. Os microrganismos produzem enzimas que destroem a substância ativa do antibiótico. Este é o caso da produção de β -lactamases pela espécie *Staphylococcus*, tornando-se resistentes às penicilinas (14, 41, 42).

2. Os microrganismos alteram a sua permeabilidade ao antibiótico. As tetraciclina são expulsas da célula bacteriana resistente através de proteínas exportadoras, localizadas na membrana da bactéria. Ao expulsar os antibióticos, a concentração no meio intracelular diminui, protegendo o ribossoma bacteriano da ação antibiótica (13, 14, 42).

3. Os microrganismos desenvolvem uma modificação da conformação do local de ação do antibiótico. Este é um dos mecanismos de resistência aos macrólidos, no qual uma modificação na conformação no recetor do ribossoma, impede a ligação destes antibióticos ao local de ação, impedindo assim a ação do antibiótico (13, 14, 42).

4. Os microrganismos desenvolvem uma via metabólica diferente que ultrapassa a reação inibida pelo antibiótico. As bactérias resistentes às sulfonamidas não necessitam de PABA para a formação de ácido fólico e, de forma semelhante aos mamíferos, utilizam ácido fólico sintetizado previamente (14).

5. Os microrganismos desenvolvem uma enzima alterada que executa a sua função metabólica, sem ser tão afetada pelo antibiótico. Este é o caso das bactérias resistentes ao trimetoprim. Nestas bactérias, a enzima ácido dihidrofólico redutase não é tão inibida pelo antibiótico, como nas bactérias suscetíveis (14, 42).

1.3.2. Vigilância das resistências – EARS–Net

A par da ESAC-Net existe uma rede semelhante, organizada pela *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, para vigilância das resistências aos antibióticos, a *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Esta rede publica anualmente relatórios com o padrão das resistências observadas nos isolados invasivos do sangue ou do líquido cefalorraquidiano, provenientes de 28 estados membros da União Europeia, Noruega e Islândia.

Em Portugal os dados são analisados e fornecidos ao EARS-Net pelo INSA (30, 43-46). Estes dados de resistência são monitorizados anualmente pela Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica de Resistências aos Antimicrobianos, a qual é constituída por diversos laboratórios nacionais de microbiologia (públicos e privados, hospitalares e não hospitalares). Em 2013 contou ativamente com dados provenientes de 66 dos 120 laboratórios (47).

Esta rede vigia anualmente a suscetibilidade aos antibióticos de oito agentes bacterianos, a saber:

- *Escherichia coli* (*E. coli*), resistente às aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3^a geração, aminoglicosídeos e carbapenemes;
- *Klebsiella pneumoniae*, resistente às fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3^a geração, aminoglicosídeos e carbapenemes;
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente à piperacilina, ceftazidima, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e carbapenemes;
- *Acinetobacter* spp. - projeto piloto com dados de 2012 e 2013 -, resistente às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, carbapenemes, polimixinas;
- *Streptococcus pneumoniae*, resistente à penicilina e macrólidos;
- *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina;
- *Enterococcus faecalis*, resistente à aminopenicilina, vancomicina e gentamicina;

- *Enterococcus faecium*, resistente à aminopenicilina, vancomicina e gentamicina.

De acordo com uma norma de orientação clínica (NOC), publicada pela DGS em 2013 e atualizada em 2015, todas as análises onde são identificados estes microrganismos deverão ser notificadas ao INSA, independentemente da sua suscetibilidade, para envio da informação ao EARS-Net (48).

As principais conclusões do último relatório publicado pela EARS-Net, referente a dados de 2013 mencionam que nos quatro anos precedentes (entre 2009 e 2012) as resistências às cefalosporinas de terceira geração para *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli* aumentaram de forma significativa, em particular a resistência combinada às cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos para *Klebsiella pneumoniae* aumentou significativamente. Este aumento limita o tratamento de infeções do trato urinário e/ou pneumonias, cujo agente etiológico é frequentemente a bactéria *Klebsiella pneumoniae*, a antibióticos de linhas de tratamento subsequente, como por exemplo, os carbapenemes (30).

Adicionalmente observou-se que os países do Norte da Europa apresentam menor proporção de bactérias resistentes aos antibióticos, por oposição, aos países do Sul e do Leste da Europa (30).

Em Portugal as bactérias *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) atingiram uma proporção de 46,8% do total de isolados analisados, em 2013 (Figura 4). No resto da Europa, a tendência entre 2009 e 2012 evidencia um decréscimo no padrão de resistência desta bactéria, tendo atingido uma média de 18% de MRSA, ajustada à população europeia. Portugal encontrou-se entre os sete países com uma proporção de MRSA superior a 25% (30).

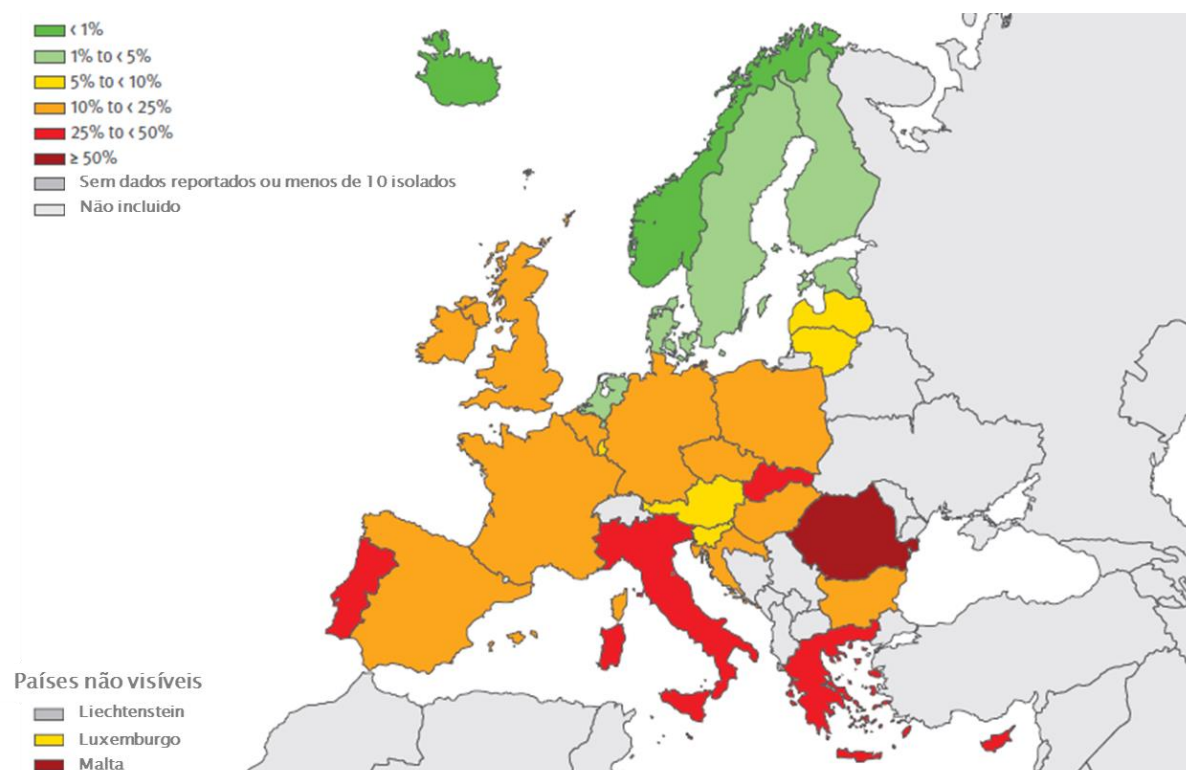


Figura 4. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina por país, em 2013 (adaptado do relatório anual de EARS-Net, 2014 (30))

De facto, em Portugal, os dados referentes a 2013 demonstram algumas situações consideradas preocupantes. Em primeiro lugar a proporção de estirpes resistentes a aminopenicilinas de *Enterococcus faecium* igual a 90% (Tabela IV). Seguidamente, apesar da tendência decrescente entre 2012 e 2013 (Tabela IV), a percentagem de MRSA, em Portugal, continua elevada para os padrões Europeus, apenas ultrapassada por Malta (51,8%) e pela Roménia (64,5%) (Figura 4) (30).

Tabela IV. Percentagem de isolados não suscetíveis às classes de antibióticos, em Portugal (adaptado do relatório anual de EARS-Net, 2014 (30))

Microrganismo por classe de antibiótico	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Streptococcus pneumoniae</i>											
Penicilina R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	18	15	8	5	4
Penicilina RI	20	27	17	17	16	18	18	15	10	8	8
Macrólidos R	-	20	19	21	23	22	22	22	15	19	21
<i>Staphylococcus aureus</i>											
Oxacilina/meticilina R	45	46	47	48	48	53	49	53	55	54	47
<i>Escherichia coli</i>											
Aminopenicilinas R	53	58	58	59	59	58	58	56	57	59	59
Aminoglicosídeos R	9	13	12	12	12	14	11	12	16	16	16
Fluoroquinolonas R	26	27	29	28	30	29	28	27	27	30	32
Cefalosporinas de 3 ^a geração R	7	8	12	10	10	10	9	12	11	14	15
Carbapenemes R	-	-	-	-	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1

Microrganismo por classe de antibiótico	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Enterococcus faecalis</i>											
Aminopenicilinas R	4	5	<1	2	4	4	7	17	24	12	8
Gentamicina R	34	29	38	41	41	43	34	39	30	43	37
Vancomicina R	3	6	5	5	4	4	4	2	4	3	3
<i>Enterococcus faecium</i>											
Aminopenicilinas R	88	83	92	76	93	86	91	91	81	94	90
Gentamicina R	55	66	68	53	49	28	49	53	38	58	36
Vancomicina R	47	42	34	26	29	34	23	23	20	23	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>											
Aminoglicosídeos R	-	-	<1	13	11	19	20	27	32	32	30
Fluoroquinolonas	-	-	<1	20	18	22	28	31	36	36	36
Cefalosporinas de 3ª geração R	-	-	-	21	17	26	28	28	35	39	34
Carbapenemes R	-	-	-	-	<1	<1	<1	1	<1	<1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>											
Piperacilina R	-	-	-	15	14	17	17	18	19	20	24
Ceftazidima R	-	-	-	19	16	16	13	12	15	15	15
Carbapenemes R	-	-	-	21	15	18	16	16	20	20	21
Aminoglicosídeos R	-	-	-	17	16	11	12	14	15	15	14
Fluoroquinolonas	-	-	-	21	19	23	21	20	26	26	24

Por fim, salienta-se ainda que Portugal se encontra acima da média europeia nas resistências de grande parte das estirpes analisadas, com exceção de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* (0,1%) resistentes aos carbapenemes e *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos aminoglicosídeos (14,2%) e também a multirresistência da última bactéria (a 3 ou mais antibióticos entre os seguintes: piperacilina + tazobactam, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes) (30).

1.4. Consumo e resistência aos antibióticos

1.4.1. Associação entre o consumo e o padrão de resistências aos antibióticos

Em 2014 foi publicada uma revisão sistemática da literatura e meta-análise sobre a associação entre o consumo dos antibióticos e o padrão de resistência aos mesmos (3). Os autores deste estudo analisaram um total de 243 estudos, sendo que em 67% encontraram uma associação positiva entre o consumo e o aparecimento de resistências aos antibióticos. Em 42% dos estudos analisados o desenho foi transversal e 28% dos estudos foram conduzidos nos EUA, embora a associação mais forte tenha sido encontrada nos países do sul da Europa. Na maioria dos estudos o tempo entre o consumo de antibióticos e o aparecimento de resistências foi igual ou inferior a 6 meses (53%) e a combinação mais comum foi o consumo de β -lactâmicos e o aparecimento de estirpes de *Streptococcus pneumoniae* resistentes (3).

Na globalidade, o *odds ratio* (OR) encontrado entre o consumo de antibióticos e o aparecimento de resistências aos mesmos foi de 2,3 (intervalo de confiança 95% (IC95%): 2,2 – 2,5) (3).

Um outro estudo conduzido com recurso aos dados da ESAC-Net e da EARS-Net encontrou uma correlação positiva e significativa ($\rho=0,84$ [IC:0,62 – 0,94], valor- $p<0,0001$) entre o consumo de penicilinas e a proporção de *Streptococcus pneumoniae* não suscetíveis à penicilina utilizando dados do ano de 2000 (Figura 5) (49).

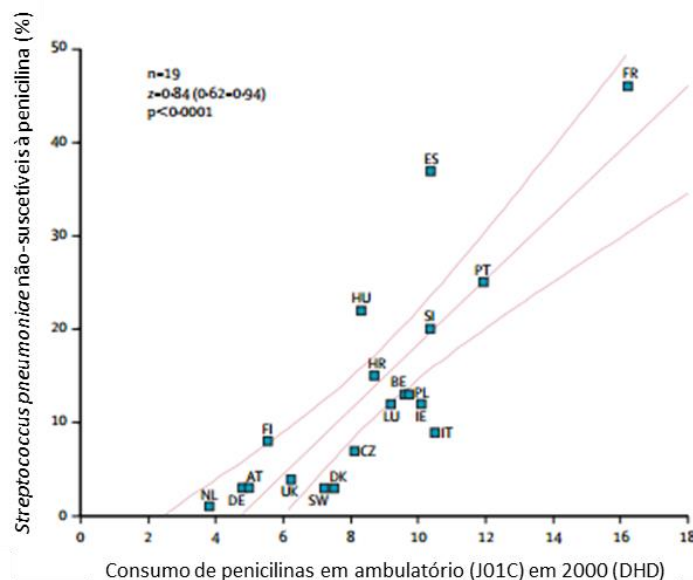


Figura 5. Correlação entre o consumo de penicilinas e a prevalência de *Streptococcus pneumoniae* não-suscetíveis à penicilina (adaptado de Goossens *et al.*, 2005 (49))

Legenda: AT - Áustria; BE - Bélgica; CZ - República Checa; DE - Alemanha; DHD - Doses diárias definidas por 1000 habitantes por dia; DK - Dinamarca; ES - Espanha; FI - Finlândia; FR - França; HR - Croácia; HU - Hungria; IE - Irlanda; IT - Itália; LU - Luxemburgo; NL - Holanda; PL - Polónia; PT - Portugal; SI - Eslovénia; UK - Inglaterra (apenas)

1.4.2. Iniciativas do uso racional de antibióticos

As iniciativas para minimizar o aparecimento de resistências são inúmeras e passam pelos mais diferentes tipos de campanhas, como por exemplo, campanhas de baixo-custo na internet, até campanhas promovidas noutro tipo de meios de comunicação, como a televisão ou a rádio, que tendem a ter uma maior abrangência quanto ao tipo de população alvo. Apesar do impacto entre as campanhas e os resultados no consumo de antibióticos ou, inclusivamente no desenvolvimento de resistências aos antibióticos ser difícil de demonstrar, os resultados de diversas campanhas sugerem que campanhas multifacetadas e repetidas ao longo de vários anos produzem um efeito mais marcado na utilização racional de antibióticos (50).

Os exemplos das duas campanhas com efeitos mais relevantes foram em França e na Bélgica, que tiveram início na década de 2000 e mantêm-se ativas até aos dias de hoje (50).

Em França, após se ter demonstrado uma maior proporção de *Streptococcus pneumoniae* resistentes aos β -lactâmicos foi iniciada, em 2002, uma campanha com o objetivo de minimizar esta problemática. A campanha francesa, denominada “Os antibióticos não são automáticos” (*Les antibiotiques c’est pas automatique*), inclui a utilização de panfletos, *posters*, divulgação

pelos meios de comunicação (radio, televisão, sítios da internet), desenvolvimento de orientações clínicas e seminários. Em 2007 foi realizada a primeira avaliação desta campanha. Nesta primeira avaliação concluiu-se que a campanha estava associada a uma redução do consumo de antibióticos injustificados, particularmente em crianças, em todas as regiões afetadas pelo excesso de consumo. De salientar, que as prescrições de antibióticos por 1000 habitante tiveram uma redução de 226,5%, ao longo dos 5 anos do estudo (51).

Na Bélgica, a campanha teve início em 2000, com uma interrupção entre 2003 e 2004. A campanha foi lançada durante o Inverno e concentrou-se em mensagens que incentivaram a utilização dos antibióticos apenas quando estritamente necessário, passadas em brochuras, folhetos, *posters*, anúncios na televisão e rádio, em horário nobre da comunicação social (50). A campanha envolveu médicos de medicina geral e familiar, pediatras, pneumologistas, otorrinolaringologistas e farmacêuticos comunitários, os quais foram incentivados a sensibilizar e fornecer os materiais das campanhas aos seus doentes (52). Os resultados desta campanha foram avaliados quer através das dispensas de antibióticos, quer do padrão de resistências aos antibióticos (Figura 6). Observou-se uma redução do consumo de antibióticos de 36%, desde o ano anterior ao início da campanha (1999/2000) até ao último ano disponível no relatório (2006/2007). O mesmo artigo demonstrou também uma redução de 17% na proporção de estirpes de *Streptococcus pyogenes* resistentes aos macrólidos (eritromicina) em 2001 até 2% em 2007 (52).

Por outro lado, no que respeita a iniciativas na veterinária na Suécia foi proibida a utilização de antibióticos para a promoção do crescimento de animais, em 1986. Esta medida foi seguidamente adotada pela Dinamarca, pelo Reino Unido e por outros países da União Europeia (24).

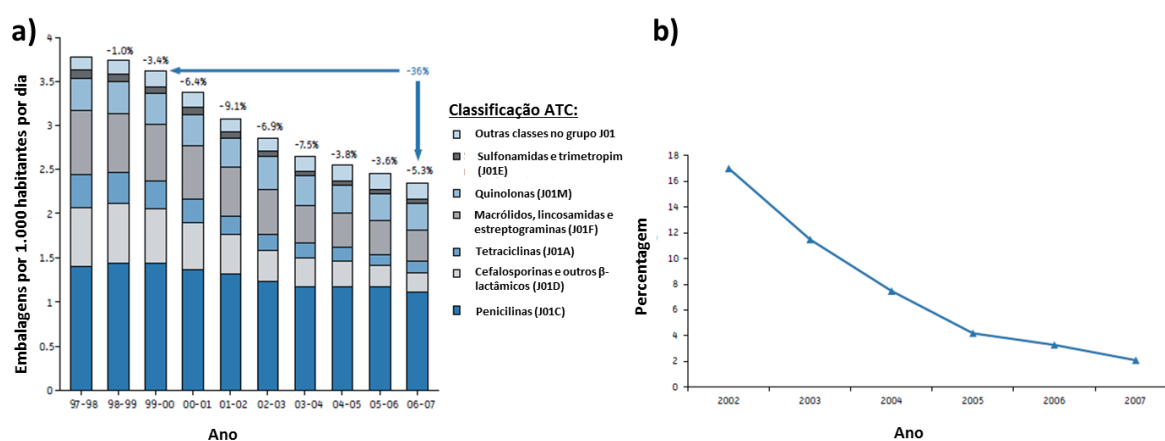


Figura 6. Resultados da campanha Belga de promoção do uso racional de antibióticos (adaptado de Goossens *et al.*, 2008 (52))

Legenda: a) Consumo de antibióticos em embalagens por 1.000 habitantes por dia, na Bélgica, entre julho de 1997 – junho de 2007; b) Resistência dos *Streptococcus pyogenes* aos macrólidos (eritromicina), na Bélgica, entre 2002 e 2007

Em Portugal, em 2011 foi fundada a “Aliança Intersectorial para a Preservação dos Antibióticos”, que promoveu a colaboração de diversas instituições do circuito dos antibióticos,

tais como, a Direção-Geral da Saúde (DGS), INSA, Direção-Geral de Veterinária, Administrações Regionais de Saúde, Ordens Profissionais, Secretarias Regionais de Saúde das Regiões Autónomas, Associação Nacional das Farmácias (ANF), Associação Portuguesa de Indústria Farmacêutica, entre outros. A aliança promulgou um memorando no qual reconheceu o valor terapêutico do antibiótico e, entre todos os membros, comprometeram-se a promover práticas para a preservação desta classe farmacoterapêutica (53).

Em 2012 foi promulgada legislação para a implementação de programas prioritários de saúde, entre os quais o “Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antibióticos”, cuja criação foi publicada no Despacho nº 2902/2013. Uma das iniciativas foi a diminuição do consumo em ambulatório de quinolonas, em 2015, para menos 10% do consumo registado em 2011 (54).

O Plano Nacional de Saúde de 2012-2016 recomendou metas para alcançar, em 2016 para um consumo total de antibióticos de 14,2 DHD para Portugal (55). Contudo existem diferenças nas metas a alcançar de acordo com as diferentes regiões portuguesas (Tabela V).

Tabela V. Consumos reais e metas para o consumo de antibióticos, em DHD (Plano Nacional de Saúde 2012-2016 (55))

INDICADOR	DADOS	REGIÃO NORTE	REGIÃO CENTRO	REGIÃO LVT	REGIÃO ALENTEJO	REGIÃO ALGARVE	PORTUGAL CONTINENTAL
Consumo de antibacterianos no SNS em regime ambulatorio	2005	18,3	19,8	19,0	19,0	18,6	18,9
	2009	17,2	17,5	17,0	17,0	17,8	17,2
	Projeção 2016	15,1	14,1	13,9	14,2	16,1	14,4
	Meta 2016	14,5	14,0	13,9	14,0	15,0	14,2

Metas para 2016: As metas regionais baseiam-se na redução progressiva até 50% das diferenças entre cada Região e a Região com o melhor desempenho do indicador, de acordo com as projeções para 2016. A meta para Portugal Continental é a média ponderada das metas regionais, utilizando-se a população de cada Região (resultados definitivos do Censos 2011) como factor de ponderação.

A nível nacional também foi promovida uma campanha contra a utilização não racional de antibióticos, entre 2004 e 2007, com financiamento por parte da indústria farmacêutica. No entanto, esta campanha não foi avaliada de forma exaustiva (50). Observou-se uma redução no consumo total de antibióticos, em DDD, entre 2002 e 2007 (56), sem impacto no aparecimento de resistências globais aos antibióticos (57).

1.4.3. Desenvolvimento de novos antibióticos

O problema do desenvolvimento de resistências aos antibióticos tornou-se preocupante a partir dos anos 70, no entanto julgou-se que este problema poderia inicialmente ser combatido pela descoberta de novos antibióticos, que ultrapassassem os mecanismos de resistência. Contudo, desde 1990 tem existido uma ausência no desenvolvimento de novos mecanismos de ação dos antibióticos (Figura 7) (41). Como se pode observar na parte superior do cronograma da Figura 7, surgiram alguns antibióticos, tais como a linezolida ou a daptomicina, em 2000. Contudo estes agentes pertencem à classe das oxazolidinonas e dos ácidos lipopéptidos, cujas patentes foram registadas em 1978 e 1987, respetivamente. Na parte inferior do cronograma da Figura 7 apresentou-se o surgimento de resistências bacterianas aos antibióticos (58, 59).

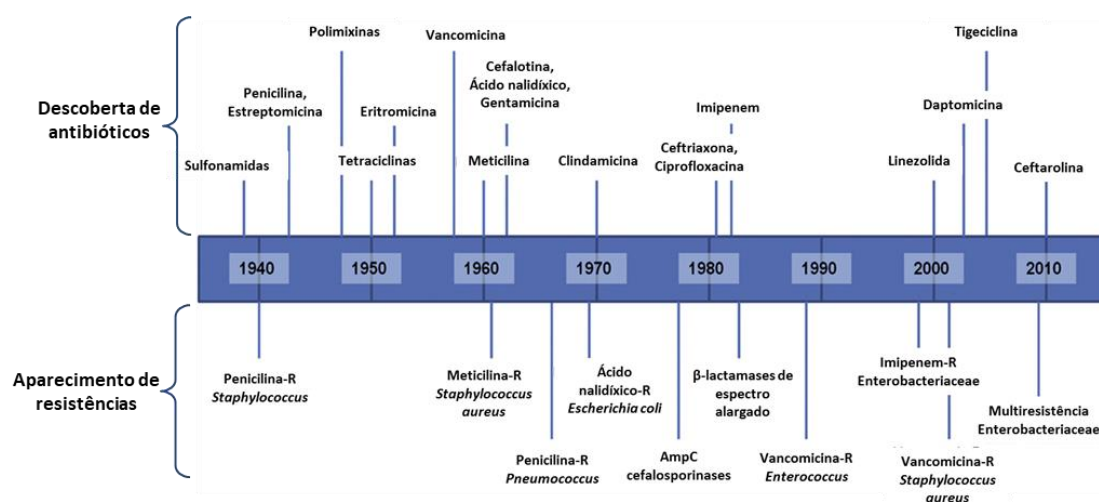


Figura 7. Ordem cronológica entre a descoberta de antibióticos e o desenvolvimento de resistências aos antibióticos (adaptado de Tang *et al.*, 2014 (41))

Os três principais motivos apontados para o não desenvolvimento de novos antibióticos são os seguintes: regulamentares, financeiros e científicos (60-63). Independentemente das razões, a realidade é que atualmente apenas algumas companhias farmacêuticas mantêm a investigação na descoberta de novos antibióticos (64).

De facto, qualquer tipo de incentivo ao consumo de antibióticos atualmente poderá levar a problemas de Saúde Pública incalculáveis e, em última análise, conduzir à aquisição de mecanismos de resistência pelos microrganismos que levarão a ciclos infundáveis de falta de efetividade dos antibióticos (64).

A alternativa são os incentivos através de financiamentos públicos ou público-privados, tal como o programa incentivado pela União Europeia - *New Drugs for Bad Bugs* – dentro do programa *Innovative Medicines Initiative*. Uma outra iniciativa, realizada nos EUA, foi a extensão da exclusividade de mercado nas companhias farmacêuticas que desenvolverem novos antibióticos – *Generating Antibiotics Incentives Now Act (GAIN Act)* (65).

De qualquer forma, independentemente das iniciativas de promoção da inovação, no que respeita aos antibióticos, importa o reconhecimento por parte de todos os envolvidos que os antibióticos são fármacos essenciais, com uma efetividade comprometida devido aos mecanismos de resistência das bactérias aos antibióticos (60, 64). Assim considera-se importante preservar estes fármacos através de políticas que promovam o seu uso racional para que esta classe farmacoterapêutica seja efetiva no futuro (64).

2. Objetivos

De acordo com o referido anteriormente, Portugal é um país com um elevado consumo de antibióticos e também com uma proporção preocupante de resistência das bactérias aos mesmos. No entanto o padrão de utilização dos antibióticos nos últimos anos não é conhecido, nem qual a sua associação com as resistências bacterianas, ou com os internamentos observados em Portugal.

Nesse sentido, este trabalho visa preencher uma lacuna no atual paradigma nacional, tendo em conta que irá descrever o padrão de consumo de antibióticos em ambulatório, correlacionar o mesmo com o padrão de resistências aos antibióticos a nível nacional e ainda associar o consumo de antibióticos com os internamentos por infeções bacterianas.

2.1. Objetivos gerais

Os objetivos gerais deste trabalho são os seguintes:

Objetivo 1 - Caracterizar o padrão de consumo de antibióticos em ambulatório a nível nacional, entre 2004 e 2015 (Estudo I);

Objetivo 2 - Correlacionar, a um nível ecológico, o padrão de resistências aos antibióticos com o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito (indicador de qualidade de consumo) (Estudo II);

Objetivo 3 – Descrever a relação entre o consumo de antibióticos em ambulatório e os internamentos por infeções respiratórias e urinárias, a um nível ecológico (Estudo III).

2.2. Objetivos específicos

Para cada objetivo geral formularam-se os seguintes objetivos específicos:

Objetivo 1:

- Caracterizar o padrão de consumo de antibióticos por regiões, NUTS II, entre 2004 e 2015;
- Descrever a tendência de evolução no consumo de antibióticos em Portugal, entre 2004 e 2015;
- Caracterizar o padrão de consumo de antibióticos, em 2015, por regiões NUTS II, de acordo com os indicadores de qualidade de consumo preconizados pelo ESAC-Net.

Objetivo 2:

- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas;

- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de terceira geração;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *E. coli* resistentes a aminopenicilinas;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a fluoroquinolonas;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilinas;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a macrólidos;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de MRSA;
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *Enterococcus faecalis* resistentes a β -lactâmicos (aminopenicilinas);
- Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de *Enterococcus faecium* resistentes a β -lactâmicos (aminopenicilinas).

Objetivo 3:

- Explorar a associação entre o consumo total de antibióticos indicados para as infeções do trato respiratório (ITR) e urinário (ITU) com os internamentos motivados por ITR e ITU, entre 2011 e 2015.

De forma a responder aos objetivos formulados este trabalho apresenta três estudos distintos, sendo que o ***Estudo I - Evolução do consumo de antibióticos em ambulatório, de 2004 – 2015***, irá responder ao objetivo 1; o ***Estudo II – Correlações entre o Consumos de Antibióticos e as Resistências aos Antibióticos***, irá responder ao objetivo 2 e, por fim, o ***Estudo III – Modelos preditivos da relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por infeção***, irá responder ao objetivo 3.

Para cada estudo são descritos os métodos, apresentados os resultados, a discussão e as conclusões que respondem aos objetivos formulados. No fim foram ainda apresentadas conclusões finais relativas a todos os estudos realizados.

Em resumo na Tabela VI apresentam-se os objetivos formulados na presente dissertação.

Tabela VI. Resumos dos objetivos e estudos da presente dissertação

Objetivos gerais	Objetivos específicos	Estudos realizados	Páginas
1) Caracterizar o padrão de consumo de antibióticos em ambulatório a nível nacional, entre 2004 e 2015.	Caracterizar o padrão de consumo de antibióticos por regiões, NUTS II, entre 2004 e 2015; Descrever a tendência de evolução no consumo de antibióticos em Portugal, entre 2004 e 2015; Descrever o padrão de consumo de antibióticos em Portugal, entre 2004 e 2015; Caracterizar o padrão de consumo de antibióticos, em 2015, por regiões NUTS II, de acordo com os indicadores de qualidade de consumo preconizados pelo ESAC-Net.	Evolução do consumo de antibióticos em ambulatório, de 2004 a 2015	Estudo I (página 39 a 55)
2) Correlacionar, a um nível ecológico, o padrão de resistências aos antibióticos com o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito (indicador de qualidade de consumo)	Correlacionar o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de amostras de <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a fluoroquinolonas, <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a cefalosporinas de terceira geração; <i>E. coli</i> resistentes a cefalosporinas de terceira geração; <i>E. coli</i> resistentes a fluoroquinolonas; <i>E. coli</i> resistentes a aminopenicilinas; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a fluoroquinolonas; <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilinas; <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a macrólidos; MRSA; <i>Enterococcus faecalis</i> resistentes a β -lactâmicos (aminopenicilinas) e <i>Enterococcus faecium</i> resistentes a β -lactâmicos (aminopenicilinas).	Correlações entre o consumo de antibióticos e o padrão de resistências aos antibióticos	Estudo II (página 56 a 71)
3) Descrever a relação entre o consumo de antibióticos em ambulatório e os internamentos por infeções respiratórias e urinárias, a um nível ecológico	Explorar a associação entre o consumo total de antibióticos para as ITR e ITU com os internamentos motivados por ITR e ITU.	Modelos preditivos da relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por infeção bacteriana	Estudo III (página 72 a 80)

Legenda: ESAC-Net – *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*; ITR – infeção do trato respiratório; ITU – infeção do trato urinário; MRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina; NUTS – Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos

2.3. Modelo conceptual

De forma a tornar mais perceptível o enquadramento do presente estudo, a Figura 8 apresenta o modelo conceptual desenhado para responder aos objetivos propostos.

Assim, em primeiro lugar este estudo analisou o consumo de antibióticos em ambulatório, entre 2004 e 2015, uma vez que estes dados não são públicos (Estudo I) e necessitam de um pedido devidamente justificado. Posteriormente avaliou a relação entre o consumo de antibióticos analisados e as resistências aos antibióticos, do ponto de vista ecológico, entre 2004 e 2015 (Estudo II). Após analisada esta relação, explorou-se a possível associação entre o consumo de antibióticos em ambulatório e os internamentos por infeções respiratórias e urinárias, entre 2010 e 2015 (Estudo III).

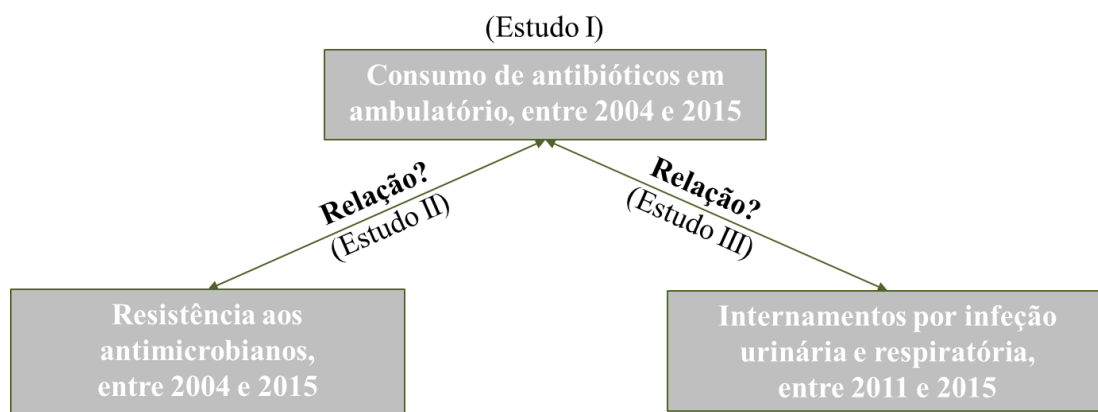


Figura 8. Modelo conceptual

3. Estudo I – Evolução do consumo de antibióticos em ambulatório, de 2004 – 2015

3.1. Estudo I: Métodos

3.1.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo ecológico de tendência secular, no qual foram recolhidos dados de exposição ao longo de 12 anos, entre 2004 e 2015.

A exposição considerou-se o consumo de antibióticos, tendo sido caracterizada através de Doses Diária Definidas (DDD) por mil habitantes por dia (DHD), entre 2004 e 2015. Para esta análise foram também aplicados os indicadores de qualidade de utilização de antibióticos do ESAC-Net (16).

3.1.2. Descrição de variáveis e fontes de informação

3.1.2.1. Variáveis

Os indicadores de qualidade foram de três tipos: consumos absolutos (em DHD), consumos relativos e rácios.

Nos indicadores de consumos absolutos observou-se, em DHD, o total de consumo de antibióticos (J01) ou de antibióticos de interesse, nomeadamente penicilinas (J01C), cefalosporinas (J01D), macrólidos (J01F) e quinolonas (J01M).

Quanto aos consumos relativos, estudou-se os consumos relativos, face ao total de antibióticos, de penicilinas sensíveis às β -lactamases (J01CE); associações de penicilinas com inibidores das β -lactamases (J01CR), sendo que em Portugal, no ambulatório, apenas está disponível a associação de amoxicilina com ácido clavulânico; cefalosporinas de terceira e quarta gerações (J01 DD+DE); e ainda fluoroquinolonas (J01MA), face ao consumo total de antibióticos.

Salienta-se que quanto menor o valor destes indicadores melhor a qualidade do padrão de consumo de antibióticos, com exceção do consumo de J01CE, cuja interpretação é oposta. O racional desta interpretação prende-se com o facto de se dever privilegiar o consumo de antibióticos de espectro estreito, como disso são exemplo as penicilinas sensíveis às β -lactamases (J01CE). Pelo contrário associações de penicilinas com inibidores das β -lactamases (J01CR), cefalosporinas de terceira e quarta gerações (J01 DD+DE) e fluoroquinolonas (J01MA) são antibióticos de largo espectro e deverão ser utilizadas numa menor proporção.

Analizou-se também o rácio de largo e estreito espectro e as variações sazonais. O rácio de largo e estreito espectro representa um indicador de qualidade particularmente importante, uma vez que é recomendável utilizar-se, em primeira linha, os antibióticos de espectro estreito e dirigidos à bactéria que causa a infeção e, apenas em segunda linha, os antibióticos de largo espectro. Tal significa que quanto menor o rácio, melhor a qualidade de consumo de antibióticos.

Por fim, avaliou-se também o rácio de variação sazonal, para este indicador o valor recomendável deverá estar próximo da unidade, demonstrando poucas flutuações ao longo do ano.

A Tabela VII resume os indicadores que serão utilizados para caracterizar a qualidade de consumo de antibióticos.

Tabela VII. Indicadores de qualidade de consumo preconizados pelo ESAC-Net (adaptado de Adriaenssens *et al.*, 2011 (16))

Indicador	Descrição
Consumo absoluto de antibióticos	Utilização de antibióticos (J01), em DHD
Consumo absoluto de penicilinas	Utilização de penicilinas (J01C), em DHD
Consumo absoluto de cefalosporinas	Utilização de cefalosporinas (J01D), em DHD
Consumo absoluto de macrólidos, lincosamidas e streptograminas	Utilização de macrólidos, lincosamidas e streptograminas (J01F), em DHD
Consumo absoluto de quinolonas	Utilização de quinolonas (J01M), em DHD
Consumo relativo de penicilinas sensíveis às β-lactamases (%)	Utilização de penicilinas sensíveis às β -lactamases (J01CE), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Consumo relativo de associações de penicilinas com β lactamases (%)	Utilização de combinações de penicilinas, incluindo os inibidores das β -lactamases (J01CR), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Consumo relativo de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (%)	Utilização de cefalosporinas de terceira e quarta gerações (J01DD e J01DE), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Consumo relativo de fluoroquinolonas (%)	Utilização de fluoroquinolonas (J01MA), expressas em % de DHD da utilização total de J01
Rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito	Rácio de consumo de antibiótico largo espectro [J01[CR+DC+DD+(F-FA01)]]/estreito espectro [J01(CE+DB+FA01)]
Variação sazonal do consumo absoluto de antibióticos (%)	Variação sazonal de utilização de antibióticos [(DDD Out-Dez e DDD Jan-Mar / DDD Jul-Set e DDD Abr-Jun)-1x100 Nota: O ano começa em Julho e acaba a Junho do ano seguinte.
Variação sazonal do consumo de fluoroquinolonas (%)	Variação sazonal de utilização de quinolonas [(DDD Out-Dez e DDD Jan-Mar / DDD Jul-Set e DDD Abr-Jun)-1x100 Nota: O ano começa em Julho e acaba a Junho do ano seguinte.

Legenda: DDD - Dose Diária Definida; DHD - DDD por mil habitantes por dia; ESAC-Net - *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*

3.1.2.2. Fontes de informação

Os dados relativos ao consumo de antibióticos em ambulatório foram obtidos através dos sistemas de informação SICMED (2004-2009) e hmR (2010-2015), bases de dados com informação de medicamentos dispensados aos utentes em ambulatório nas farmácias comunitárias associadas da ANF. Estes dois sistemas de informação recolhem os dados de forma semelhante. Esta base de dados tem a vantagem, face à base de dados do INFARMED, de apresentar dados relativos às regiões autónomas da Madeira e dos Açores, bem como apresentar dados totais de dispensa e não apenas da população que teve acesso a uma prescrição e se encontra incluída no Sistema Nacional de Saúde.

Na realidade a informação relativa ao consumo de medicamentos começou a ser recolhida pelo sistema SICMED em 2004 e extrapolado para o total nacional. Ao longo dos anos o número de farmácias que fornecem dados foi progressivamente aumentando, diminuindo o nível de incerteza na estimativa de extrapolação. Em 2009, a hmR foi criada e em 2010 passou a ser esta a responsável pela monitorização dos dados de consumo de medicamentos, utilizando os mesmos princípios para a extrapolação para a realidade nacional.

Estas bases de dados contêm informação de consumo de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de saúde e de serviços farmacêuticos de um painel de 81,3% das farmácias comunitárias em Portugal (66). A informação é

recolhida mensalmente para cada produto dispensado. São obtidos o volume total de embalagens dispensadas e respetivo preço (€) e posteriormente extrapolados para o universo total de farmácias em Portugal. Esta base de dados tem consumos de medicamentos desde 2004.

3.1.3. Análise estatística

3.1.3.1. Análise univariada

Foi realizada análise descritiva em números absolutos e relativos da dispensa de antibióticos para o período de 2004 a 2015. Para o consumo absoluto de antibióticos foi ainda calculada a taxa de variação anual, através da seguinte equação:

$$\text{Taxa de variação anual (\%)} = \frac{\sum(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sum(x-\bar{x})^2} \times 100\%,$$

onde x representa o consumo absoluto de antibióticos e y representa o ano referente ao consumo de antibióticos

O rácio do consumo de antibióticos de largo e estreito espectro foi analisado anualmente e fez-se uma tendência anual, através de uma interpolação linear.

3.1.4. Aspetos éticos do projeto

O protocolo de investigação foi aprovado pela comissão de ética para a saúde do Centro Hospitalar Lisboa Norte/Faculdade de Medicina de Lisboa (**Anexo A - Autorização da Comissão de Ética nº 567/15**).

Os dados recolhidos sobre o consumo de antibióticos são recolhidos e analisados de forma agregada, isto é, são consumos provenientes de uma base de dados anonimizada. Assim, considerou-se desnecessária a notificação à Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd).

3.2. Estudo I: Resultados

Os resultados do consumo de antibióticos em ambulatório foram apresentados numa frequência anual, na generalidade dos casos. Sempre que necessário, uma vez que permite uma análise mais pormenorizada e a observação das variações do consumo ao longo de um ano, foram apresentados os resultados de consumo de antibióticos trimestralmente.

A sequência da apresentação da secção dos resultados foi a seguinte:

1. Evolução do consumo anual total de antibióticos, por regiões, em ambulatório, entre 2004 e 2015;
2. Evolução do consumo trimestral total de antibióticos, por regiões, em ambulatório, entre 2004 e 2015;
3. Evolução trimestral do consumo total de antibióticos em ambulatório entre 2004 e 2015;
4. Evolução trimestral do consumo total de antibióticos, por indicador, em ambulatório, entre 2004 e 2015;
5. Indicadores de qualidade de consumo, da ESAC-Net, em 2004;
6. Indicadores de qualidade de consumo, da ESAC-Net, em 2015.

3.2.1. Evolução do consumo anual total de antibióticos, por regiões, em ambulatório, 2004-2015

Quanto à evolução do padrão de consumo regional de antibióticos observou-se que, entre 2004 e 2015, na maioria dos anos, a região de Lisboa e Vale do Tejo apresentou consumos absolutos, ajustados à população global, superiores face às restantes regiões do país (mensurados através de DHD). As exceções são o ano de 2007, 2008 e 2015, em que a região com maior consumo foi o Algarve e em 2009, em que a região autónoma da Madeira superou os consumos das restantes regiões portuguesas. Também no ano de 2010 o consumo observado na região de Lisboa e Vale do Tejo foi semelhante ao observado na região autónoma dos Açores (Tabela VIII).

Entre as regiões que atingiram o mínimo de consumos totais de antibióticos anuais encontrou-se a região autónoma da Madeira (2004 e 2013 a 2015), o Alentejo (2005 a 2007), o Norte (2008, 2010 e 2011) e a região autónoma dos Açores (2009 a 2014) (Tabela VII).

A redução da taxa variação anual mais acentuada de consumo total de antibióticos observou-se na região de Lisboa e Vale do Tejo, com uma redução de 28,4 DHD, em 2004, para 23,4, o que representou uma variação ao longo dos anos analisados de -74,5%. Por oposição, o Alentejo apresentou a menor taxa de variação ao longo dos anos analisados (-3,4%) (Tabela VII).

Tabela VIII. Evolução do consumo total de antibióticos, em DHD, por regiões, desde 2004 a 2015

Ano	Portugal	Norte	Centro	Lisboa e Vale do Tejo	Alentejo	Algarve	Madeira	Açores
2004	24,8	22,5	26,4	28,3	22,5	25,2	18,3	19,2
2005	29,2	25,6	29,1	35,0	24,2	32,7	26,0	32,6
2006	26,2	22,9	26,7	30,6	21,7	29,3	24,0	32,5
2007	24,5	22,5	24,6	27,1	21,9	27,7	24,5	24,6
2008	24,5	22,7	24,7	26,5	23,3	27,7	26,0	24,0
2009	24,7	23,7	24,4	26,1	22,5	27,9	28,2	22,3
2010	23,6	22,0	23,4	25,4	23,4	24,3	25,2	25,4
2011	23,2	21,9	22,9	25,1	23,1	23,3	23,1	23,4
2012	22,7	21,7	22,3	24,6	22,4	23,6	21,3	20,3
2013	22,5	21,1	22,2	24,8	22,7	24,1	19,5	20,5
2014	21,9	20,8	21,6	23,7	22,0	22,8	19,9	21,4
2015	22,4	22,0	22,0	23,4	22,5	23,8	20,1	22,0
Taxa de variação anual (%)	-45,4%	-23,7%	-57,4%	-74,5%	-3,4%	-62,7%	-32,6%	-60,4%

Legenda: ■ consumo total de antibióticos máximo; ■ consumo total de antibióticos mínimo.

3.2.2. Evolução do consumo trimestral total de antibióticos, por regiões, em ambulatório, 2004-2015

A análise trimestral do consumo total de antibióticos confirmou que a região de Lisboa e Vale do Tejo teve os consumos mais elevados de antibióticos, sendo estes particularmente elevados nos primeiros trimestres dos anos analisados. A exceção observou-se no primeiro trimestre de 2009, no qual a Madeira obteve o maior consumo de antibióticos (Figura 9).

Em todas as regiões o valor superior anual de consumo de antibióticos ocorre no primeiro trimestre do ano (meses de janeiro a março). No entanto, na região do Algarve foi possível observar-se também um pico de consumo no terceiro trimestre do ano (meses de julho a setembro) (Figura 9).

No gráfico da Figura 9, de forma consistente com as análises anteriores, observou-se que no primeiro trimestre de 2005 existiu um pico de consumo. Este pico foi mais marcado na região de Lisboa e Vale do Tejo, no entanto verificou-se em todas as regiões de Portugal.

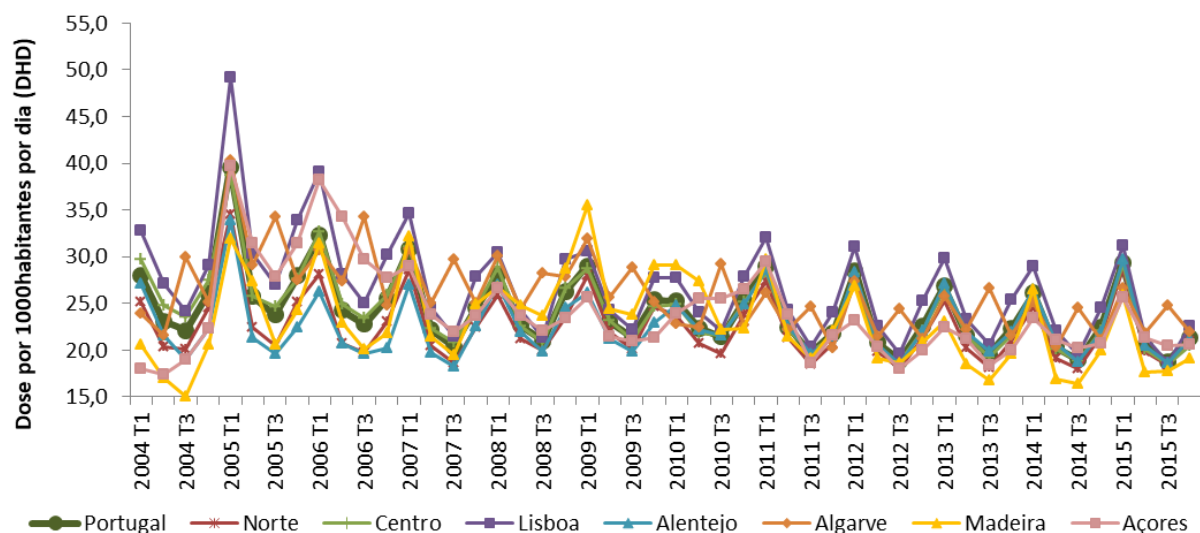


Figura 9. Evolução trimestral do consumo de antibióticos, em DHD, em Portugal e por regiões, desde 2004 a 2015

3.2.3. Evolução trimestral do consumo total de antibióticos em ambulatório entre 2004 e 2015

Em 2004 o consumo total de antibióticos em Portugal foi de 24,8 DHD. Em 2015 foi de 22,4 DHD, o que se traduziu numa redução de 9,5%.

Através da Figura 10 foi possível observar-se que o consumo de antibióticos é superior no primeiro trimestre do ano (meses de janeiro, fevereiro e março), tendo atingindo o seu pico no primeiro trimestre de 2005 (39,5 DHD).

Por oposição, o trimestre no qual o consumo de antibiótico atingiu um mínimo, entre 2004 e 2014, foi no terceiro trimestre (meses de julho, agosto e setembro) de 2015, no qual o consumo nacional médio foi de 18,8 DHD (Figura 10).

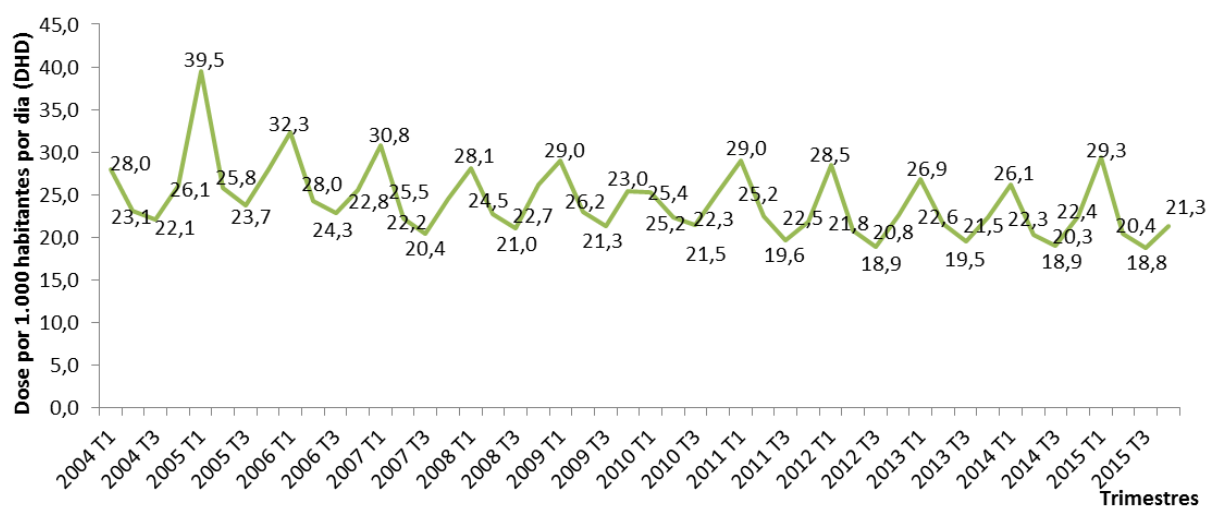


Figura 10. Evolução trimestral do consumo de antibióticos, em DHD, em Portugal, desde 2004 a 2015

3.2.4. Evolução trimestral do consumo total de antibióticos, por indicador, em ambulatório, 2004-2015

Na Figura 11 apresentou-se o gráfico da evolução trimestral do consumo de antibióticos ao longo dos anos considerados. Neste gráfico observou-se o consumo de penicilinas, em DHD, no eixo vertical principal do lado esquerdo. Para as restantes classes de antibióticos (macrólidos, quinolonas, cefalosporinas, outros e tetraciclina) foi criado um eixo secundário do lado direito, uma vez que estas classes de antibióticos apresentam um consumo, em DHD, muito inferior face às penicilinas e assim foi possível observar-se a variação trimestral de uma forma mais pormenorizada.

Entre 2004 e 2015, as penicilinas (J01C) foram o grupo de antibióticos com maior consumo em Portugal (Figura 11). Na realidade, este grupo de antibióticos representou 44,8% do consumo total de antibióticos em 2004 e 58,2% em 2015. O seu consumo manteve-se quase constante ao longo dos anos analisados (variou entre as 12,0 DHD em 2004 e 13,1 DHD em 2015).

Os macrólidos (J01F) foram o segundo grupo de antibióticos com maior consumo anual, entre 2004 e 2015. O seu consumo variou entre 3,3 DHD em 2004 e 2,6 DHD em 2015, o que representou uma redução de 21,8%. O seu consumo relativo, face ao consumo total de antibióticos, variou entre 15,1% (em 2005) e 11,0% (em 2014).

Seguidamente verificou-se que o grupo das quinolonas (J01M) e das cefalosporinas (J01D) representaram, em média, 11,7% e 8,7%, respetivamente, do consumo total de antibióticos (Figura 11).

Quanto à sazonalidade do consumo de antibióticos, de acordo com a Figura 11, existe um pico de consumo em todas as classes no primeiro trimestre do ano, correspondente aos meses de Inverno. Apenas para a classe “Outros” (J01X, J01E, J01G e J01X), na qual, entre outros, se inclui a fosfomicina (indicada para infeções agudas das vias urinárias) ocorreu um ligeiro aumento no terceiro trimestre do ano (julho, agosto e setembro).

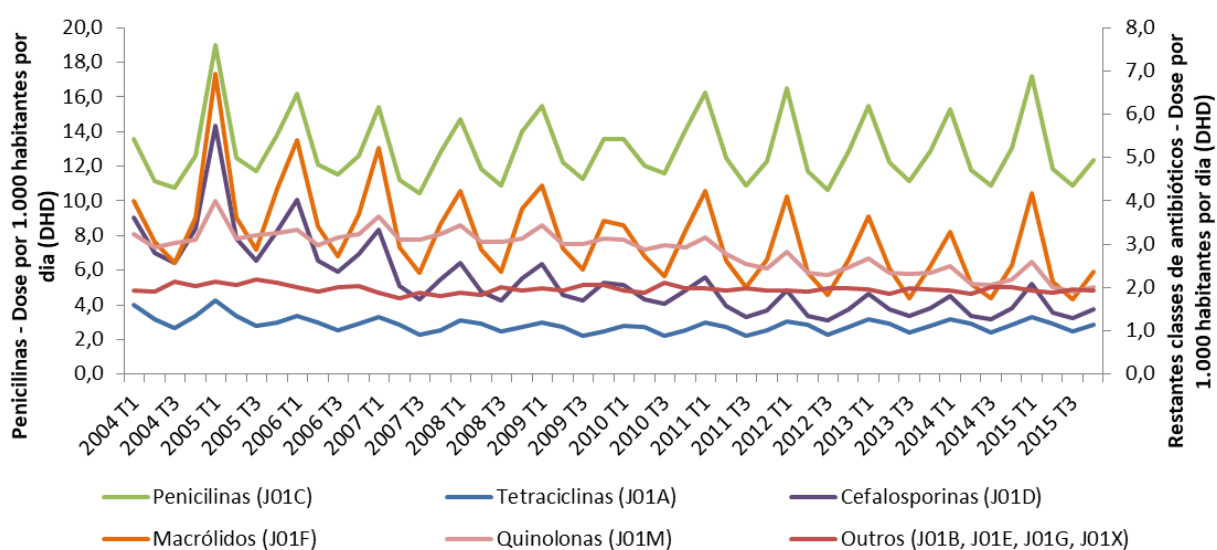


Figura 11. Consumo de antibióticos, por classes, desde 2004 a 2015

3.2.4.1. Penicilinas (J01C)

As penicilinas (J01C) apresentaram-se como o grupo farmacológico de antibióticos de maior destaque, tendo representando, em média, 53,7% do consumo total de antibióticos, nos 12 anos analisados.

Este grupo de antibióticos teve um consumo anual de 12,0 DHD, em 2004, e de 13,1 DHD, em 2015, representando um crescimento percentual de 8,6%. O pico máximo de consumo deste grupo de antibióticos ocorreu em 2005 (14,2 DHD) e o mínimo em 2004 (12,0 DHD).

Neste grupo, o antibiótico com maior consumo foi a associação de amoxicilina e ácido clavulânico (J01CR). O seu consumo representou, em média, 39,3% do consumo total de antibióticos.

3.2.4.2. Macrólidos (J01F)

Os macrólidos foram o segundo grupo de antibióticos com o maior consumo, representando, em média, 12,8% do consumo total de antibióticos, ao longo dos anos analisados.

O seu consumo obteve um pico máximo em 2005, com um consumo de 4,4 DHD e um mínimo em 2014, com um consumo de 2,4 DHD. Este grupo demonstrou uma tendência decrescente de 21,8%, entre 2004 e 2015.

3.2.4.3. Quinolonas (J01M)

As quinolonas (J01M) foram o grupo farmacológico de antibióticos com o terceiro maior consumo relativo, face ao total de antibióticos, e representaram, em média, 11,7% dos consumos nos 12 anos analisados.

A par dos restantes grupos de antibióticos, o pico de consumo ocorreu em 2005 (3,4 DHD) e o mínimo em 2015 (2,1 DHD). Tal como nos outros grupos a tendência tem sido decrescente, com uma variação percentual de -30,7%, entre 2004 e 2015.

3.2.4.4. Cefalosporinas (J01D)

As cefalosporinas (J01D) foram o quarto grupo farmacológico mais consumido dos antibióticos, apresentando uma proporção, média, de 8,7% do consumo total de antibióticos, entre 2004 e 2015.

Este grupo de antibióticos teve um consumo máximo em 2005, com 3,7 DHD e mínimo em 2012 e 2014, com 1,5 DHD. Entre 2004 e 2015 verificou-se uma tendência decrescente no consumo (-48,9%).

3.2.4.5. Outros (tetraciclina, sulfonamidas, aminoglicosídeos e outros)

Entre os outros antibióticos encontram-se as tetraciclina (J01A), as sulfonamidas (J01E), os aminoglicosídeos (J01G) e os outros (J01X), que incluem substâncias ativas tais como a fosfomicina ou nitrofurantoína. Entre todos estes antibióticos o consumo máximo atingido foi de 2,1 DHD, em 2005.

Nestes antibióticos todos apresentam tendência decrescentes ao longo dos anos analisados, com exceção do grupo de outros (J01X), que variou entre 1,0 DHD, em 2004, e 1,4 DHD, em 2015, apresentando um crescimento de 41,7%.

3.2.4.6. Rácio de antibióticos de largo e estreito espectro

O rácio de antibióticos de largo e estreito espectro é um indicador, preconizado pela ESAC-Net (16), que avalia de uma forma sucinta e objetiva o padrão de consumo de antibióticos. Este rácio, no qual os antibióticos de largo espectro se encontram no numerador e os antibióticos de estreito espectro no denominador, tem tido uma tendência de aumento nos últimos anos, desde 2004.

Desta forma, através da Figura 12, foi possível observar-se que o rácio dos antibióticos de largo e estreito espectro tem vindo a aumentar ao longo da série apresentada.

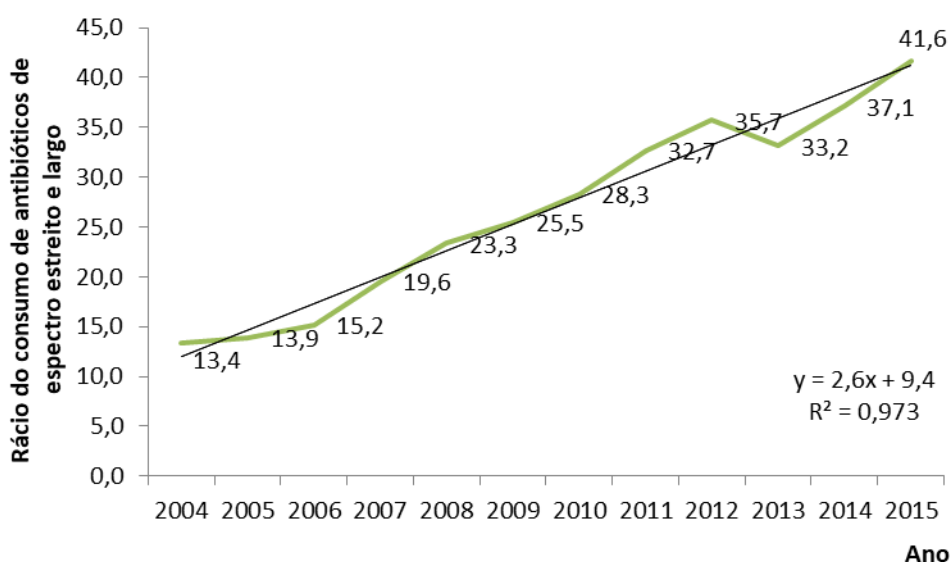


Figura 12. Evolução do rácio entre consumo de antibióticos de espectro largo e estreito, desde 2004 a 2015

3.2.5. Indicadores de qualidade de consumo, da ESAC-Net, em 2004

A análise dos indicadores de qualidade do consumo de antibióticos teve por base os indicadores preconizados pela ESAC-Net (16).

Através da análise dos resultados de 2004, observou-se que a região de Lisboa e Vale do Tejo apresentou os piores indicadores de qualidade de consumo em cinco dos 12 indicadores analisados: consumo total de antibióticos (J01 [DHD]), consumo de penicilinas (J01C [DHD]), consumo de macrólidos (J01F [DHD]), consumo percentual de penicilinas sensíveis às β -lactamases (J01CE [%]) e variação sazonal do consumo de antibióticos (Tabela IX). Recorda-se que este indicador deverá ser o mais alto possível, uma vez que um valor elevado indica que se privilegia o consumo de antibióticos de espectro mais estreito.



Por oposição, a região autónoma dos Açores evidenciou o mínimo em quatro dos 12 indicadores estudados: consumo de penicilinas (J01C [DHD]), consumo absoluto de macrólidos, lincosamidas e

estreptograminas (J01F [DHD]), consumo relativo de penicilinas sensíveis às β -lactamases (J01CE [%]) e o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito. Destaca-se o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito (J01L/E), com um valor de 8,0, sendo o mais baixo quando comparados com as restantes regiões, em 2004. Também o consumo de penicilinas sensíveis às β -lactamases evidenciou a preferência por antibióticos com um espectro de ação mais estreito (Tabela IX).

Em posições intermédias encontravam-se as regiões dos Açores, Centro, Alentejo e Norte, que apresentaram um maior equilíbrio entre os indicadores de qualidade máximos e mínimos (Tabela IX).

Tabela IX. Indicadores de qualidade do consumo de antibióticos em 2004, em Portugal e por regiões

Indicador de Qualidade	Portugal	Norte	Centro	Lisboa e Vale do Tejo	Alentejo	Algarve	Madeira	Açores
Consumo absoluto de antibióticos*	24,8	22,5	26,4	28,3	22,5	25,2	18,3	19,2
Consumo absoluto de penicilinas*	12,0	10,9	12,3	14,4	10,3	12,0	9,1	8,2
Consumo absoluto de cefalosporinas*	3,1	2,6	3,9	3,1	3,1	3,3	3,3	2,7
Consumo absoluto de macrólidos, lincosamidas e streptograminas*	3,3	3,3	3,4	3,7	2,8	3,2	2,0	1,7
Consumo absoluto de quinolonas*	3,1	2,9	3,3	3,2	3,1	3,0	2,2	3,5
Consumo relativo de penicilinas sensíveis às β -lactamases [□] (%)**	0,1% [□]	0,1% [□]	0,1% [□]	0,0% [□]	0,0% [□]	0,1% [□]	0,0% [□]	0,2% [□]
Consumo relativo de associações de penicilinas com β -lactamases (%)**	31,2%	33,0%	29,9%	29,9%	32,4%	30,9%	30,8%	32,0%
Consumo relativo de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (%)**	2,0%	2,3%	2,0%	1,5%	2,0%	1,9%	1,4%	4,2%
Consumo relativo de fluoroquinolonas (%)**	12,4%	12,7%	12,4%	11,4%	14,0%	12,1%	12,1%	18,5%
Rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito	13,4	14,7	12,2	14,6	11,4	12,3	10,9	8,0
Variação sazonal do consumo absoluto de antibióticos (2004/2005)	24,8%	37,7%	33,3%	42,5%	38,4%	10,1%	23,2%	22,1%
Variação sazonal do consumo quinolonas (2004/2005)	8,6%	19,4%	11,5%	14,8%	20,0%	0,8%	1,2%	10,7%

Legenda: *em DHD; **em percentagem; [□] um valor mais elevado significa um melhor padrão de consumo;  consumo total de antibióticos máximo;  consumo total de antibióticos mínimo

3.2.6. Indicadores de qualidade de consumo, da ESAC-Net, em 2015

Os indicadores de qualidade de consumo comparados por regiões, em 2015, encontram-se na Tabela X.

Observou-se que a região do Algarve apresentou o maior número de indicadores de qualidade de consumo superior face às restantes regiões: o consumo total de antibióticos (J01 [DHD]), o consumo de cefalosporinas (J01D [DHD]), o consumo de quinolonas (J01M [DHD]) e o consumo relativo de penicilinas sensíveis a β -lactamases (J01CE [%]) (Tabela X). No que respeita aos indicadores de

consumo absoluto (DHD), a região de Lisboa e Vale do Tejo apresentou consumos superiores de penicilinas (J01C [DHD]) e macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (J01F [DHD]), comparativamente com as restantes regiões do país.

A região Norte apresentou um consumo relativo de combinações de penicilinas com β -lactamases (J01CR [%]) e de cefalosporinas de terceira e quarta gerações (J01DD+DE [%]) superior, quando comparada às restantes regiões. Os Açores, apresentou-se como a região do país com um consumo relativo superior de fluoroquinolonas (J01MA [%]).

Por seu lado, a região da Madeira apresentou um rácio considerável ao nível do espectro largo e estreito (87,0) e também ao nível da variação sazonal. Isto é, através destes resultados, demonstrou-se que na Madeira foram consumidos predominantemente quinolonas durante o período do Inverno (25,2%), apesar de ser a região com menor consumo absoluto de antibióticos (20,1 DHD) (Tabela X).

Tabela X. Indicadores de qualidade do consumo de antibióticos em 2015, em Portugal e por regiões

Indicador de Qualidade	Portugal	Lisboa e Vale do Tejo						
		Norte	Centro	Vale do Tejo	Alentejo	Algarve	Madeira	Açores
Consumo absoluto de antibióticos*	22,4	22,0	22,0	23,4	22,5	23,8	20,1	22,0
Consumo absoluto de penicilinas*	13,1	13,3	12,2	13,7	12,7	13,3	11,5	11,7
Consumo absoluto de cefalosporinas*	1,6	1,1	2,0	1,7	1,7	2,0	1,9	1,8
Consumo absoluto de macrólidos, lincosamidas e streptograminas*	2,6	2,5	2,5	2,7	2,6	2,5	2,5	2,3
Consumo absoluto de quinolonas*	2,1	2,0	2,2	2,1	2,4	2,5	2,0	2,5
Consumo relativo de penicilinas sensíveis às β -lactamases (%)**	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
Consumo relativo de associações de penicilinas com β -lactamases [‡] (%)**	44,5%	46,6%	42,2%	44,1%	45,3%	42,3%	44,8%	41,7%
Consumo relativo de cefalosporinas de 3 ^a e 4 ^a geração (%)**	0,9%	1,4%	0,8%	0,5%	0,6%	0,5%	0,6%	0,8%
Consumo relativo de fluoroquinolonas (%)**	9,5%	9,2%	9,8%	9,0%	10,6%	10,5%	10,2%	11,4%
Rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito	41,6	53,1	36,1	50,2	28,3	20,7	87,0	19,3
Variação sazonal do consumo absoluto de antibióticos (2014/2015)	29,5%	31,9%	30,6%	35,0%	30,2%	2,8%	33,5%	10,8%
Variação sazonal do consumo quinolonas (2014/2015)	14,4%	17,5%	17,7%	20,0%	15,0%	-2,5%	25,2%	4,8%

Legenda: *em DHD; **em percentagem; [‡] um valor mais elevado significa um melhor padrão de consumo; consumo total de antibióticos máximo; consumo total de antibióticos mínimo

3.3. Estudo I: Discussão

O consumo absoluto de antibióticos, em Portugal, teve uma taxa de variação anual de -45,4%, entre 2004 e 2015. Quando analisados ao nível das regiões, a taxa de decréscimo variou entre 3,4% e 74,5%, para o Alentejo e para a região de Lisboa e Vale do Tejo, respetivamente. Isto é, na região de Lisboa e Vale do Tejo observou-se uma tendência de redução substancial no consumo absoluto de antibióticos.

Quanto ao consumo de determinadas classes de antibióticos, em Portugal, verificou-se que as classes mais frequentemente utilizadas são as penicilinas, seguidas dos macrólidos, das quinolonas, em quarto lugar as cefalosporinas e, por último, das restantes classes. Adicionalmente, o consumo de todas as classes tem tido uma tendência de redução, com exceção da classe de antibióticos β -lactâmicos (J01C) e da classe outros (J01X), que inclui substâncias ativas tais como a fosfomicina ou nitrofurantoína.

Nas regiões portuguesas, com exceção do Algarve, o pico anual de consumo de antibióticos, de todas as classes, ocorre no primeiro trimestre do ano. Pelo contrário, no Algarve, o pico de consumo ocorre no terceiro trimestre do ano. O primeiro poderá ser explicado pelo consumo de antibióticos nos meses de Inverno que, muitas vezes, está associado ao aumento das infeções respiratórias (67). Por oposição, o pico de consumo do Algarve, no trimestre de Verão, poderá estar associado a um acréscimo de movimentos migratórios nos meses de julho a setembro. Apesar das estatísticas oficiais apenas relatarem a informação da população residente, sabe-se que nos meses de Verão a população na região do Algarve triplica (68). Sendo que o cálculo através da metodologia de DHD tem em conta apenas a população residente numa determinada região analisada, não prevendo a variação populacional em determinados meses do ano. Na realidade, simulando uma população três vezes superior no Algarve no terceiro trimestre, a sazonalidade seria muito semelhante à das restantes regiões, isto é, com ausência de um pico nos meses de Verão.

Comparativamente a outros países europeus, a variação sazonal do consumo de antibióticos em Portugal encontrou-se no terceiro quartil, atrás de países como Hungria, Alemanha, Áustria, Luxemburgo, Eslováquia e Bélgica (16). A variação sazonal, com um maior consumo de antibióticos nos meses de Inverno, em Portugal encontrou-se em linha com outros países, tais como Itália ou Espanha (69, 70). A explicação mais provável para esta diferença relaciona-se com o consumo inadequado de antibióticos para o tratamento de infeções virais, que ocorre maioritariamente no Inverno, o que deveria ser limitado (7, 71).

No que respeita ao padrão do consumo de classes de antibióticos, este é semelhante ao de outros países europeus (6, 7). Por outro lado, em locais como os EUA, o padrão de consumo é diferente, caracterizando-se por uma elevada utilização de tetraciclina, macrólidos e fluoroquinolonas. A azitromicina e levofloxacina apresentam uma utilização maior nos EUA quando comparados a qualquer outro país europeu, uma vez que neste país estas são recomendadas em primeira linha pelas orientações clínicas (72).

Assim, observam-se padrões de consumo diferentes entre Portugal e o resto da Europa, mas também entre a Europa e os EUA. As diferenças, quando comparado o padrão de consumo de antibióticos dos EUA com a Europa, poderão ser explicadas pelas políticas de regulamentação e publicidade distintas e também pelos sistemas de saúde. No caso da Europa existem diversas restrições de utilização, como

por exemplo a proibição da publicidade de MSRM diretamente ao consumidor. Em particular, no caso dos EUA, em muitas situações a única restrição é a capacidade monetária de um indivíduo para adquirir o medicamento (72). Sendo que as políticas de redução de custo no caso dos antibióticos demonstraram o efeito oposto. Isto é, quanto mais restritivas se tornavam as políticas, impedindo o acesso a determinadas classes de antibióticos, mais levaram ao incremento de custos relacionados com o cuidado dos doentes, a longo prazo (73, 74).

No caso das diferenças entre os países europeus, estas relacionam-se, maioritariamente, com um consumo absoluto inferior de antibióticos ou com um consumo relativo inferior de antibióticos de largo espectro noutros países. Quanto a esta questão diversas explicações são apontadas. Por um lado, as diferenças culturais, nomeadamente, o respeito à autoridade, que faz com que em diversas culturas se exija um antibiótico ao prescritor (75). Por outro lado, Portugal é o país da ESAC-Net com um maior consumo das associações de penicilina com inibidores das β -lactamases (por exemplo, amoxicilina com ácido clavulânico), isto é uma classe de antibióticos de largo espectro (16). A literatura demonstrou que os antibióticos de largo espectro são tendencialmente mais utilizados por indivíduos mais velhos e do sexo masculinos, contudo não existem dados de utilização que comprovem esta questão, nem Portugal é o país da Europa com maior proporção de idoso do sexo masculino (76).

Também foram encontradas diferenças entre as diferentes regiões portuguesas. Por exemplo, a região da Madeira apresenta o menor consumo absolutos de antibióticos, mas apresenta o maior rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito. A região de Lisboa apresenta a maioria dos indicadores de qualidade de consumo em pior posição relativamente às restantes regiões, em particular um maior consumo de cefalosporinas, macrólidos e uma maior variação sazonal do consumo de antibióticos no Inverno. Quanto a estas diferenças um estudo realizado em Portugal associou a má qualidade de prescrição ao excesso de trabalho, traduzido pelo número de doentes observados por dia, e pela realização de urgências, quer nos centros de saúde, quer nos hospitais (77). Por outro lado, também poderá estar associado a diferenças culturais entre as diferentes regiões do país, particularmente no que respeita à expectativa do doente perante o prescritor de obter um antibiótico (75).

Por fim, tendo em conta as metas para 2016 delineada no Plano Nacional de Saúde (55) e disponíveis na Tabela V (página 33), poderá perceber-se que o consumo de antibióticos teve que diminuir substancialmente para que as mesmas metas para 2016 sejam atingidas.

A caracterização do consumo de antibióticos torna-se de uma importância extrema para a melhoria contínua dos padrões de consumo. Apesar desta importância as fontes de informação e as metodologias adotadas poderão apresentar algumas limitações.

Em primeiro lugar a fonte de informação relativa aos consumos utilizada é de *sell-out*, das farmácias comunitárias portuguesas. A informação proveniente desta base de dados apresenta as dispensas de um painel de 81,3% das farmácias portuguesas que, posteriormente, é extrapolado para a realidade nacional (66). O padrão de consumo desta base de dados poderá estar sobrestimado, uma vez que poderá incluir consumo para fins veterinários. No entanto, apesar de não se conhecer qual a proporção de venda de antibióticos destinados a animais, fundamentalmente, de companhia, julgou-se que esta

deverá representar uma minoria, uma vez que para os outros animais (como por exemplo, vacas, porcos, entre outros), a distribuição dos antibióticos é realizada diretamente através de armazenistas destes produtos (78). Por outro lado, esta base de dados apresenta vantagens uma vez que inclui os consumos das regiões autónomas dos Açores e da Madeira, bem como da população portuguesa global e não apenas dos indivíduos com acesso ao Sistema Nacional de Saúde.

Ainda relacionado com a base de dados utilizada, a mesma recolhe apenas dados de consumo, não sendo possível identificar o motivo ou diagnóstico subjacente ao consumo do antibiótico. Assim, apesar das diferenças observadas, poderá existir um motivo inerente que justifique esta diferença. Isto é, se existisse um base de dados da qual fosse possível conhecer o diagnóstico, poder-se-ia saber que numa determinada região existe um foco de infeções por determinada bactéria que justificasse uma maior utilização absoluta ou em particular de determinados antibióticos. Foi conduzido um estudo por Blommaert *et al.*, 2014, que procurou determinantes das diferenças do consumo de antibióticos em ambulatório. Através deste estudo concluiu-se que os locais onde existiam maior consumo de antibióticos eram locais de maior densidade populacional, maior proporção de população acima dos 65 anos e, ainda, uma percentagem do Produto Interno Bruto utilizado na saúde era menor. Por oposição, locais com indivíduos com uma educação mais elevada e taxas de desemprego elevadas estavam menos associados ao consumo de antibióticos (79). Assim, através de literatura internacional, julgou-se que em geral o consumo de antibióticos está mais associado a determinantes sociodemográficos, geográficos, crenças e a diferentes organizações dos sistemas de saúde, do que, propriamente a locais com maior prevalência de infeções bacterianas (69).

Por fim, a metodologia analisada, recorrendo a DDD e DHD apresenta algumas limitações. A DDD tem por base o cálculo da dose unitária para um indivíduo com uma doença de gravidade média e com um peso de 70 Kg (11). No entanto, quando a gravidade da doença requer a utilização de doses superiores ou o doente em causa apresenta insuficiência renal e tem que utilizar uma dose inferior à preconizada, a metodologia apresenta algumas limitações (80, 81). Na realidade a rede ESAC propôs a utilização de outra unidade de medida, as embalagens por 1.000 habitantes por dia (*Packages/1.000 inhabitants per day* [PID]), contudo esta não foi adotada em relatórios posteriores (7-9). De qualquer forma, uma vez que em Portugal os antibióticos são dispensados em embalagens, com um número de comprimidos definido, e não em unidose, os resultados seriam semelhantes.

Apesar das limitações anteriormente enumeradas, a caracterização e comparação dos padrões de consumo de antibióticos são importantes para uma melhoria contínua na utilização de antibióticos. Esta metodologia de constante comparação é utilizada pela ESAC-Net com o intuito de melhorar os padrões de utilização (6, 8, 9, 16).

Adicionalmente em Portugal, ao contrário de outros países europeus que dispõem de bases de dados de consumo de acesso livre, são necessários estudos que solicitem os dados às entidades e apresentem à comunidade científica (82). Caso contrário o conhecimento da realidade do consumo de medicamentos em Portugal não é conhecido.

Assim considera-se que terá de ser promovido o envolvimento de todos os intervenientes, nomeadamente, os profissionais de saúde, doentes, companhias farmacêuticas, entidades públicas e associações para que, em conjunto, se crie um programa de sensibilização para esta problemática. Um

primeiro passo poderá passar por delinear estratégias integradas, que poderão ir desde campanhas, inclusão desta problemática nos currículos do ensino básico ou políticas de saúde que promovam a minimização do consumo e, acima de tudo, que se esclareça a população geral relativamente à indicação terapêutica e, acima de tudo, aos benefícios do uso racional e aos problemas inerentes à utilização inadequada de antibióticos.

Entre as soluções apontadas para este problema poderá passar pela sensibilização e educação dos profissionais de saúde para este problema, na literatura já se demonstrou que uma intervenção estruturada desenhada para os profissionais de saúde poderá ter efeitos benéficos no consumo de antibióticos (83-85).

3.4. Estudo I: Conclusão

Em Portugal o consumo de antibióticos tem vindo a diminuir nos últimos 12 anos analisados, de acordo com os dados apresentados. Quando analisado o consumo por NUTS II, conclui-se que o consumo em todas as regiões tem diminuído, com destaque em particular para a região de Lisboa e Vale do Tejo. Apesar desta redução, as regiões autónomas da Madeira e dos Açores apresentaram o menor consumo absoluto de antibióticos no último ano analisado (2015).

De forma transversal a todas as regiões, a classe de antibióticos mais utilizada foi as penicilinas, das quais se destaca a associação de amoxicilina com ácido clavulânico.

Em relação aos indicadores de qualidade salienta-se que o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito é muito variável ao longo do território nacional. Sendo que na região autónoma da Madeira foi de 87,0 e nos Açores foi de 19,3, em 2015.

Considerando o consumo absoluto, ajustado à população residente, o consumo de antibióticos em 2015, em Portugal foi de 22,4 DHD. Quando observado o consumo absoluto de antibióticos por regiões foi de: 20,1 DHD na Madeira; 22, 0 DHD nos Açores; 22,0 DHD no Norte; 22,0 DHD no Centro; 22,2 DHD no Alentejo; 23,4 DHD em Lisboa e Vale do Tejo e de 23,8 DHD no Algarve.

4. Estudo II - Correlações entre o Consumos de Antibióticos e o padrão de Resistências aos Antibióticos

4.1. Estudo II: Métodos

4.1.1. Desenho do estudo

Na realização deste estudo recorreu-se a um desenho ecológico de tendência secular, relacionando-se, o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito com os dados das resistências em Portugal monitorizadas pelo INSA e cedido anualmente ao EARS-Net (30, 43-46).

Em Portugal, os agentes bacterianos e as respetivas resistências aos antibióticos, excluindo os antibióticos de consumo exclusivo em meio hospitalar em Portugal² ou com consumo residual em ambulatório (como, por exemplo, os aminoglicosídeos), são os seguintes:

- *Klebsiella pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração;
- *E. coli* resistente a aminopenicilinas, cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas;
- *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas e macrólidos;
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas;
- MRSA;
- *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* resistente a metilina.

Para efeitos deste Estudo II foram estudados os dados de resistência bacterianas e de utilização de antibióticos desde 2004 até 2015.

4.1.2. Descrição de fontes de informação e variáveis

4.1.2.1. Dados de consumo de antibióticos

Através dos dados de consumo de antibióticos, os quais foram explicitados no Estudo I, foi possível calcular-se o rácio de antibióticos de espectro largo e estreito, aplicando a seguinte fórmula:

$$JO1_{L/E} = \frac{JO1[CR+DC+DD+(F-FA01)]}{JO1(CE+DB+FA01)}$$

Legenda: JO1CR - combinações de penicilinas com inibidores das β -lactamases; JO1DC - cefalosporinas de 2ª geração; JO1DD - cefalosporinas de 3ª geração; JO1F - macrólidos, lincosamidas e estreptograminas; JO1FA01 - eritromicina - JO1CE - penicilinas sensíveis às β -lactamases; JO1DB - cefalosporinas de 1ª geração

4.1.2.2. Dados de resistência aos antibióticos

Os dados de resistência aos antibióticos incluem as estirpes bacterianas resistentes monitorizadas anualmente pela Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica de Resistências aos Antimicrobianos, a

² Não foi incluído a análise do *Acinetobacter* spp. uma vez que para esta bactéria só existem dados de 2012 e 2013, não nos permitindo tirar conclusões explícitas sobre a relação entre o consumo de antibióticos e a resistência aos antibióticos da mesma bactéria.

qual em 2013 contou ativamente com dados provenientes de 66 dos 120 laboratórios de microbiologia (públicos e privados, hospitalares e não hospitalares). Estes dados foram solicitados para o período entre 2004 a 2015, sendo que para algumas resistências apenas estava disponível a série entre 2006 e 2015 (47).

De acordo com uma norma de orientação clínica (NOC), publicada pela DGS em 2013 e atualizada em 2015, todas as análises onde são identificados estes microrganismos deverão ser notificadas ao INSA (48). Posteriormente estes dados de vigilância das resistências aos antibióticos são enviados anualmente para o EARS-Net.

Os dados de resistência aos antibióticos são monitorizados pelo INSA e divulgados pela DGS, pelo que foram requisitados estes dados a estas mesmas instituições. Estes dados encontram-se apenas disponíveis a nível nacional (sem desagregação por NUTS II) e apenas com uma periodicidade anual.

4.1.3. Análise estatística

4.1.3.1. Análise univariada

Foram analisados os dados da proporção de estirpes resistentes, face ao total de isolados analisados, entre 2004 e 2015, para os anos que estes dados se encontravam disponíveis.

4.1.3.2. Análise bivariada

Os dados foram avaliados para a normalidade através do teste de *Shapiro-Wilk*, uma vez que cada variável apresenta no máximo 12 observações.

Assim, de acordo com os resultados do teste acima mencionado, utilizaram-se correlações lineares paramétricas (*Pearson*) para todas as correlações efetuadas que apresentaram uma distribuição normal e a alternativa não paramétrica (*Spearman*) para as três variáveis que não apresentaram uma distribuição normal – MRSA, resistência da *E. coli* a cefalosporinas de terceira geração e a aminopenicilinas.

As correlações foram classificadas como muito elevadas, elevadas, moderadas, reduzidas e negligenciáveis, de acordo com a Tabela XI (86).

Tabela XI. Regra para a interpretação do coeficiente de correlação (adaptado de Hinkle *et al.*, 2003 (86))

Coeficiente de correlação	Interpretação
0,90 a 1,00 (-0,90 a 1,00)	Correlação positiva (negativa) muito elevada
0,70 a 0,90 (-0,70 a 0,90)	Correlação positiva (negativa) elevada
0,50 a 0,70 (-0,50 a 0,70)	Correlação positiva (negativa) moderada
0,30 a 0,50 (-0,30 a 0,50)	Correlação positiva (negativa) reduzida
0,00 a 0,30 (0,00 a 0,30)	Correlação positiva (negativa) negligenciável

4.1.3.3. Análise multivariada

Após avaliação das correlações entre as resistências bacterianas e o rácio de antibióticos de espectro largo e estreito selecionaram-se as correlações paramétricas, com valores positivos e significativos:

- *Klebsiella pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas;
- *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração;
- *E. coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração;
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas.

Para cada uma das resistências bacterianas pretendia-se realizar modelos de regressão linear múltiplos, cujas variáveis independentes consideradas foram o rácio de antibióticos de espectro largo e estreito, o consumo total de antibióticos, o consumo total de cefalosporinas e o consumo total de quinolonas. Estas três últimas variáveis foram selecionadas uma vez que o PNS os considera como indicadores de qualidade no que respeita ao consumo de antibióticos (55). As variáveis dependentes de cada modelo foram as proporções das estirpes bacterianas resistentes acima enumeradas.

Para a realização dos modelos de regressão linear múltiplo foram confirmados os seguintes pressupostos (87, 88):

- Ausência de multicolinearidade entre as variáveis independentes;
- Distribuição normal das variáveis consideradas no modelo;
- Independência dos valores dos resíduos;
- Homocedasticidade dos resíduos, isto é, variância constante dos resíduos;
- Distribuição normal dos resíduos;
- Ausência de *outliers* em qualquer variável.

Contudo os pressupostos de multicolinearidade, da independência dos resíduos e ausência de *outliers* foram violados, pelo que todas as análises multivariadas não foram realizadas.

Todas as análises foram efetuadas com o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) v21, com um nível de significância de 5%.

4.2. Estudo II: Resultados

Em primeiro lugar observaram-se a proporção de resistências das estirpes bacterianas analisadas, para os anos disponíveis, entre 2004 e 2015.

Posteriormente, analisaram-se as correlações entre o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito em Portugal e a proporção de amostras biológicas com estirpes de bactérias resistentes a determinados antibióticos, monitorizadas pelos INSA, entre 2004 e 2015.

Apesar de existirem dados de consumo mensais de 2004 a 2015, os dados de resistências aos antibióticos são anuais. Assim foram apenas considerados dados de 12 pontos em comum, exceto para as resistências da *Klebsiella pneumoniae* (resistente a fluoroquinolonas e a cefalosporinas de terceira geração) e da *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas, para as quais não existiam dados para 2004 e 2005. Nestas três situações referidas foi apenas possível realizar as correlações utilizando os dados de resistência para a série entre 2006 e 2015, isto é, os anos em comum entre os dois tipos de dados.

Salienta-se ainda que o sistema não está associado ao nível do indivíduo, logo estas bases de dados são independentes e vigiam o consumo e a resistência a nível nacional.

4.2.1. Resistência das estirpes bacterianas

A partir da Figura 13 poderemos observar que a resistência de *Enterococcus faecium* a aminopenicilinas encontra-se bastante elevada, tendo variado entre 75,9%, em 2006, e 94,4%, em 2012. Seguidamente também a resistência de *E. coli* a aminopenicilinas manteve-se perto dos 60,0%, ao longo dos anos analisados. A maioria das resistências bacterianas manteve-se constante ao longo dos anos analisados.

Contudo, salienta-se o aumento da resistência da *Klebsiella pneumoniae* tanto a fluoroquinolonas, como a cefalosporinas de terceira geração, ao longo dos anos analisados. Na realidade, estas estirpes resistentes ocorriam em cerca de 20,0% das amostras, em 2006, tendo aumentado para, aproximadamente, 40,0%, em 2015 (Figura 13).

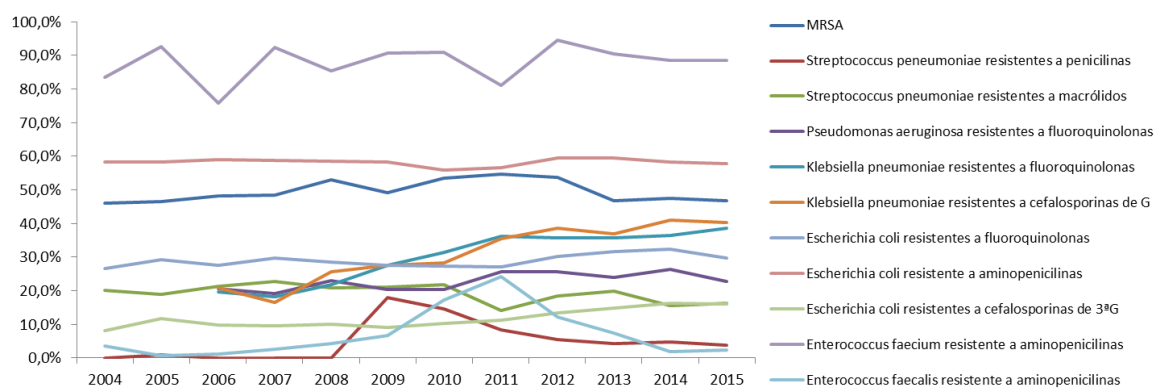


Figura 13. Resistência das estirpes bacterianas, entre 2004 e 2015

4.2.2. Correlação da resistência da *Klebsiella pneumoniae*

A correlação entre o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e as estirpes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas foi positiva e muito elevada ($r=0,955$; valor- $p<0,001$) (Figura 14).

As estirpes resistentes de *Klebsiella pneumoniae* tiveram correlações positivas muito elevadas e significativas com o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito, sugerindo uma elevada associação entre a evolução do rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e o aparecimento de estirpes resistentes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas.

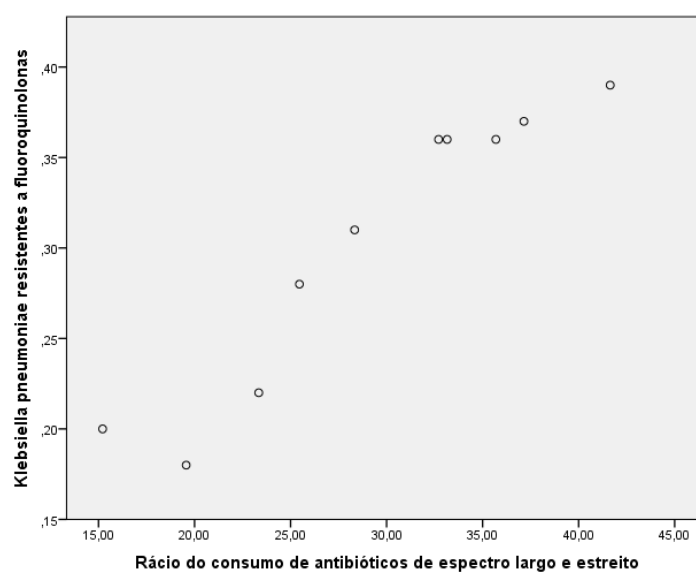


Figura 14. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de *Klebsiella pneumoniae* a fluoroquinolonas

Por sua vez, a correlação entre o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e as estirpes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração foi positivo muito elevado ($r=0,950$; valor- $p<0,001$) (Figura 15). Assim, parece que *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração segue uma tendência semelhante à *Klebsiella pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas.

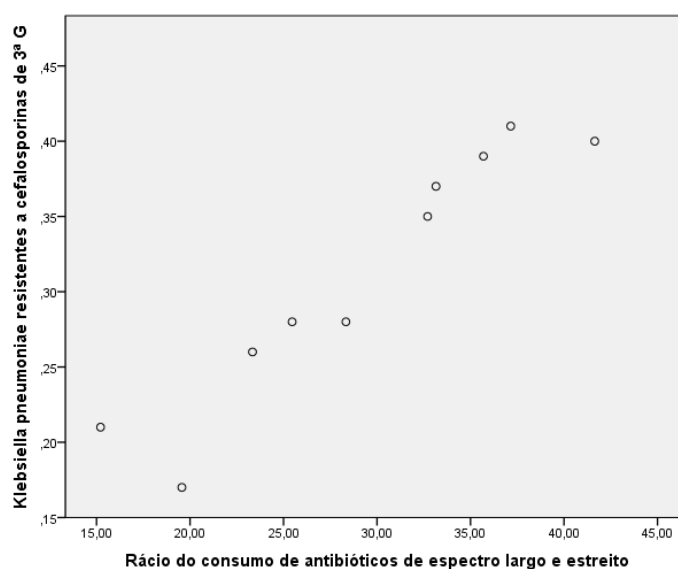


Figura 15. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporinas de terceira geração

4.2.3. Correlação da resistência da *E. coli*

A correlação observada entre o indicador de qualidade de consumo analisado e as estirpes de *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração foi positiva elevada ($\rho=0,770$) e significativa (valor- $p=0,003$) (Figura 16).

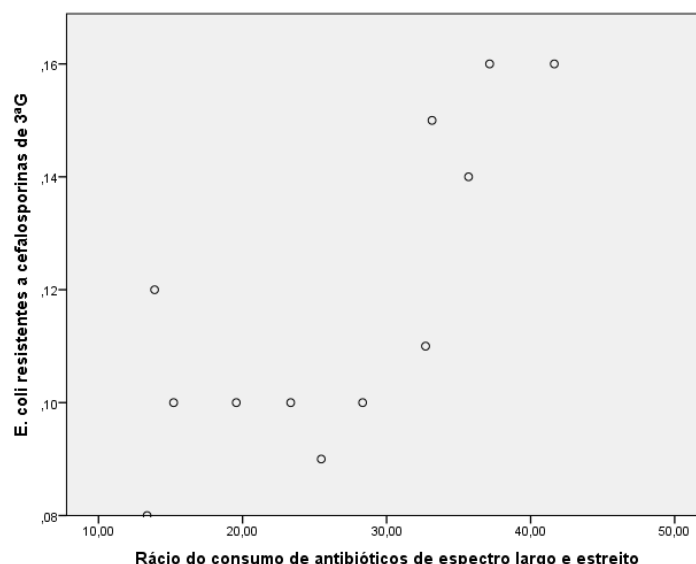


Figura 16. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de *E. coli* a cefalosporinas de terceira geração

A correlação observada entre o rácio de antibióticos de espectro largo e estreito e a resistência de *E. coli* a fluoroquinolonas foi positiva moderada ($r=0,483$) mas não teve significado estatístico (valor- $p=0,112$), sugerindo uma ausência de associação entre as resistências desta estirpe e o rácio do consumo de antibióticos de largo e estreito espectro.

Por sua vez, observou-se uma correlação negativa negligenciável e sem significado estatístico entre o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e as estirpes de *E. coli* resistentes a aminopenicilinas ($r=-0,106$), ou seja, o rácio do consumo de antibióticos de largo e estreito espectro parece não estar associado às resistências de *E. coli* às aminopenicilinas.

4.2.4. Correlação da resistência da *Pseudomonas aeruginosa*

Quanto às estirpes resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a fluoroquinolonas, verificou-se uma correlação positiva elevada e significativa com o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito ($r=0,689$; valor- $p=0,028$) (Figura 17). Este resultado sugere uma associação entre o padrão de consumo de antibióticos de estreito espectro e a proporção de resistências de *Pseudomonas aeruginosa* a fluoroquinolonas.

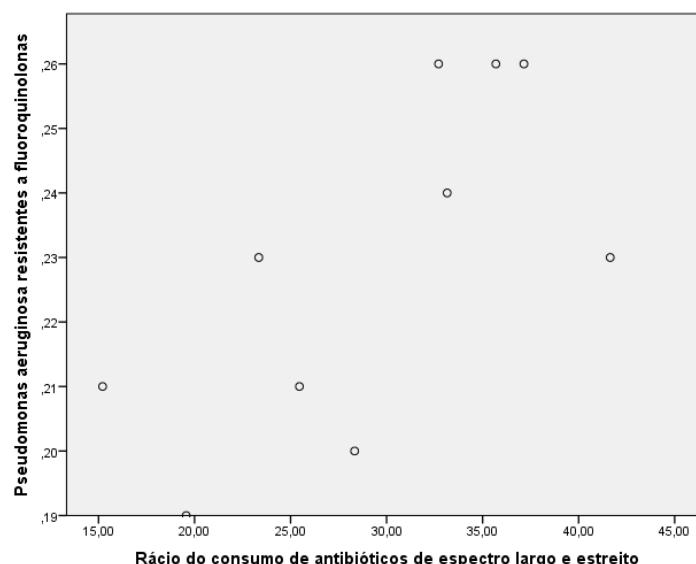


Figura 17. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de *Pseudomonas aeruginosa* a fluoroquinolonas

4.2.5. Correlação da resistência do *Streptococcus pneumoniae*

As duas correlações entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e as resistências da bactéria *Streptococcus pneumoniae* tiveram resultados distintos: uma foi positiva reduzida e a outra negativa moderada.

Por um lado, a correlação entre a resistência de *Streptococcus pneumoniae* a penicilinas e o rácio de antibióticos de espectro largo e estreito foi positiva reduzida ($r=0,352$) mas sem significado estatístico (valor- $p=0,262$).

Por outro, a correlação entre a proporção de amostras de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a macrólidos e o rácio de consumo de antibióticos de largo e estreito espectro foi negativa moderada ($r=-0,585$) e significativa (valor- $p=0,046$).

4.2.6. Correlação da resistência do *Staphylococcus aureus*

Na análise realizada, observou-se que entre a proporção de MRSA e o indicador de qualidade de consumo analisado existe uma correlação positiva negligenciável e não significativa ($\rho=0,189$; valor- $p=0,556$) (Figura 18).

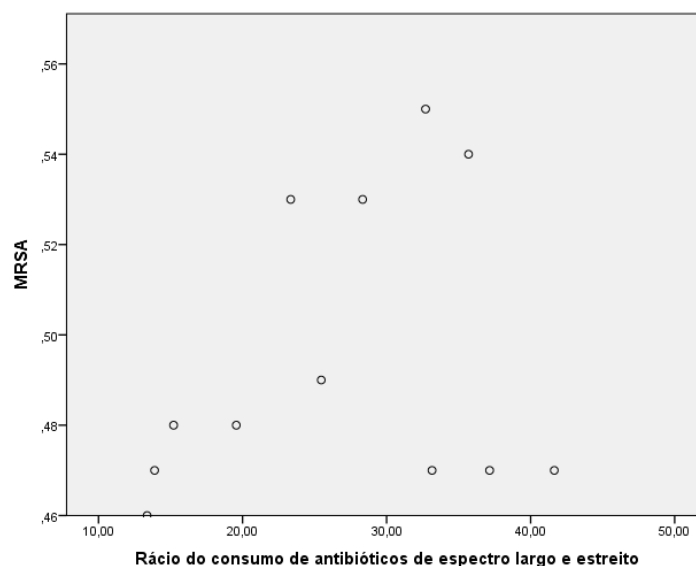


Figura 18. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e MRSA

Legenda: MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a metilina

4.2.7. Correlação da resistência do *Enterococcus* spp.

A correlação entre o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e a proporção de estirpes de *Enterococcus faecalis* resistentes às aminopenicilinas foi positiva reduzida mas não foi significativa ($r=0,348$; valor- $p=0,267$) (Figura 19).

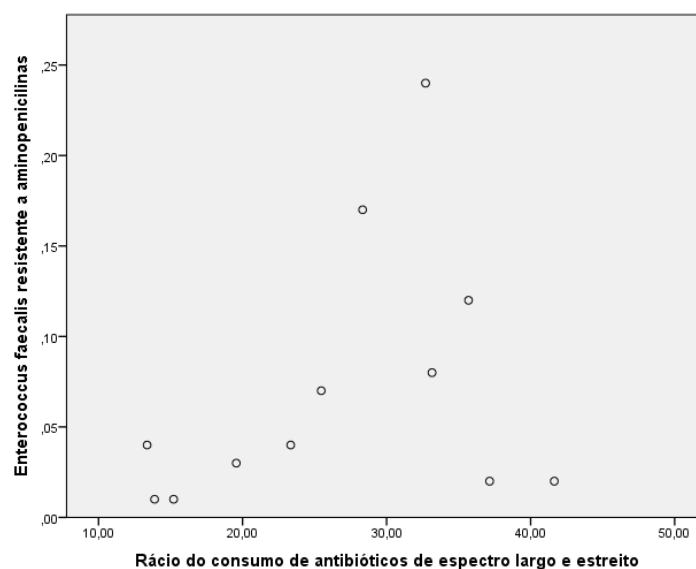


Figura 19. Correlação entre o rácio de antibióticos espectro largo e estreito e a resistência de *Enterococcus faecalis* a aminopenicilinas

A correlação com a resistência de *Enterococcus faecium* a aminopenicilinas foi positiva negligenciável ($r=0,231$) mas não teve significado estatístico (valor- $p=0,469$).

4.2.8. Resumo dos resultados encontrados

A Tabela XII resume os resultados das correlações entre rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e a proporção de bactérias resistentes aos antibióticos.

De uma forma genérica poderá observar-se que as correlações entre o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e as resistências bacterianas foram positivas, com exceção de dois casos, a *E. coli* resistentes a aminopenicilinas e *Streptococcus pneumoniae* resistentes a macrólidos (Tabela XII).

No que respeita às correlações positivas demonstrou-se significado estatístico em quatro: *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas, *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração, *E. coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a fluoroquinolonas (Tabela XII).

Entre as correlações remanescentes uma foi moderada, duas foram reduzidas e as duas restantes foram negligenciáveis (Tabela XII).

Tabela XII. Resumo das correlações entre o rácio de antibióticos e largo e estreito espectro e as resistências aos antibióticos

Resistências aos antibióticos	Coefficiente de correlação (r)	valor-p	Interpretação
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a fluoroquinolonas [¶]	0,955	<0,001*	Correlação positiva muito elevada
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistentes a cefalosporinas de terceira geração [¶]	0,950	<0,001*	Correlação positiva muito elevada
<i>E. coli</i> resistentes às cefalosporinas de terceira geração [§]	0,770	0,003*	Correlação positiva elevada
<i>E. coli</i> a fluoroquinolonas [¶]	0,483	0,112	Correlação positiva moderada
<i>E. coli</i> resistentes a aminopenicilinas [§]	-0,106	0,744	Correlação negativa negligenciável
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a fluoroquinolonas [¶]	0,689	0,028*	Correlação positiva elevada
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilinas [¶]	0,352	0,262	Correlação positiva reduzida
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a macrólidos [¶]	-0,585	0,046*	Correlação negativa moderada
MRSA [§]	0,189	0,556	Correlação positiva negligenciável
<i>Enterococcus faecalis</i> resistentes a aminopenicilinas [¶]	0,348	0,267	Correlação positiva reduzida
<i>Enterococcus faecium</i> a aminopenicilinas [¶]	0,231	0,469	Correlação positiva negligenciável

Legenda: [¶]Coefficiente de Pearson; [§]Coefficiente de Spearman; *valor-p significativo; MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente a metilina

4.3. Estudo II: Discussão

As correlações observadas entre o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito e a proporção de amostras de estirpes bacterianas resistentes a determinados antibióticos foram, maioritariamente, fortes, positivas e significativas, nomeadamente de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração, *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a fluoroquinolonas. Salienta-se em particular a correlação entre o indicador de qualidade utilizado e as estirpes resistentes de *Klebsiella pneumoniae*.

Os resultados mostram duas correlações negativas moderadas e negligenciáveis, para as estirpes de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos e *E. coli* resistente a aminopenicilinas, respetivamente.

Assim os resultados deste estudo sugerem que o consumo preferencial de antibióticos de largo espectro, demonstrado através do indicador rácio do consumo de antibióticos de largo e estreito espectro, poderá estar associado ao desenvolvimento de resistências de diversas estirpes bacterianas, nomeadamente *Klebsiella pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas, *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de terceira geração, *E. coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração e *Pseudomonas aeruginosa* a fluoroquinolonas.

Adicionalmente foram testados os pressupostos para a realização dos modelos de regressão linear para as estirpes bacterianas que demonstraram correlações positivas e significativas. Nestes modelos pretendia-se considerar como co-variáveis o rácio de antibióticos de espectro largo e estreito, mas também os consumos absolutos de antibióticos considerados no Plano Nacional de Saúde de 2016, isto é, o consumo total absoluto de antibióticos, quinolonas e cefalosporinas. Contudo a relação entre estas variáveis deverá estar estudada no futuro adotando um outro tipo de relação, uma vez que o pressuposto de multicolinearidade entre as variáveis independentes, isto é, o consumo de antibióticos, foi violado.

Estudos anteriores que incidiram sobre a correlação entre o consumo absoluto de antibióticos e as resistências das bactérias mostraram, de forma semelhante, associações elevadas e significativas, que sugerem a influência do consumo de antibióticos no desenvolvimento de estirpes bacterianas resistentes a antibióticos (49, 89). No entanto, nesses estudos optaram por utilizar os consumos absolutos de antibióticos por país, e correlacionarem os mesmos com as resistências observadas no mesmo país, em vez de utilizarem um indicador de qualidade de consumo de antibióticos, por exemplo, o rácio de consumo de antibióticos de largo e estreito espectro, tal como no presente estudo (49).

Assim, através de uma abordagem diferente que incluiu tendências de vários anos, os resultados sugeriram que os indicadores de qualidade de consumo poderão estar associados ao aparecimento de resistências. Noutros países nos quais a utilização de antibióticos privilegia os comercializados há mais tempo, tais como penicilinas de estreito espectro e cefalosporinas de primeira geração, as resistências aos antibióticos também são menos marcadas (49).

Da mesma forma, os resultados deste trabalho demonstraram que, nos anos em que se utilizou uma maior proporção de antibióticos de largo espectro, existiu um aumento do aparecimento de estirpes

bacterianas resistentes. Ou seja, este trabalho poderá reforçar a ideia que se deverá utilizar primordialmente antibióticos de estreito espectro, tais como, as penicilinas de espectro estreito (J01CE), cefalosporinas de primeira geração (J01DB) e, ainda, a eritromicina (J01FA01), em detrimento de antibióticos de largo espectro, tais como a combinação de amoxicilina com inibidores das β -lactamases (J01CR), como por exemplo a associação de amoxicilina com ácido clavulânico, cefalosporinas de segunda e terceira geração e macrólidos (exceto eritromicina) (90).

Estudos da prática clínica realizados anteriormente em Portugal, corroboram as associações encontradas no presente estudo. O estudo realizado por Dias e colegas, 2008 (91) concluiu que o fator mais fortemente associado ao aparecimento de estirpes de pneumococos resistentes à penicilina e à eritromicina era a crescente utilização de azitromicina (valor- $p=0,05$). Por fim, este estudo concluiu também que um uso racional de antibióticos poderá diminuir a proporção de bactérias resistentes aos antibióticos (91).

A metodologia de análise utilizada no presente estudo tem algumas limitações, nomeadamente a falácia ecológica, inerente ao desenho de estudo utilizado (92). Na realidade, este trabalho não recorreu a uma base de dados que pudesse associar o consumo de antibióticos de um indivíduo ao aparecimento de uma resistência aos antibióticos no mesmo indivíduo. Assim, poderá existir ambiguidade temporal a qual poderá determinar que o aumento do consumo é causado pelo aumento das resistências aos antibióticos e não o contrário (93). De qualquer forma, a associação estabelecida apresenta plausibilidade biológica e é coerente com os resultados encontrados noutros estudos (90, 94-100), tal como postulado pelos critérios de Bradford-Hill.

Por outro lado, o desenho do estudo poderá adicionar valor ao trabalho desenvolvido, isto justifica-se pelas implicações a um nível global do surgimento de resistências aos antibióticos. Na realidade a problemática do aparecimento de resistências aos antibióticos não se encontra isolada apenas para o indivíduo no qual se desenvolveu a resistência. Devido às dinâmicas sociais, ao meio ambiente no qual circulamos, às interações com os diversos sistemas biológicos a infeção por estirpes bacterianas resistentes pode ser adquirida de outro ser, ao invés de desenvolvida no próprio indivíduo. Assim um estudo ecológico poderá traduzir os resultados mais facilmente, do que um estudo que se centre exclusivamente nos indivíduos, sem ter em consideração todas as interações do mesmo.

A literatura existente relatou associações encontradas em hospitais. Assim, existem diversos estudos que demonstram associações entre reduções na utilização ou restrições na utilização de antibióticos e o aumento da suscetibilidade bacteriana (90, 94-100).

Finalmente resta salientar a importância do indicador de qualidade de consumo, rácio de espectro largo e estreito, preconizado há muito pela ESAC-Net, o qual tem merecido pouca atenção pelos intervenientes desta problemática. A literatura é vasta no que respeita a alertar, não apenas para o excesso de consumo de antibióticos, mas acima de tudo para a utilização racional desta classe de fármacos. Assim, este indicador é a tradução quantitativa deste alerta que vem a ser repetido ao longo dos anos. Ora, julgou-se que este indicador poderá informar os decisores da qualidade de consumo de cada região, ou até mesmo de Portugal, para que potenciais medidas possam ser dirigidas para a melhoria específica deste indicador, ao invés de medidas generalizadas para uma redução global do consumo de antibióticos.

4.4. Estudo II: Conclusão

Os resultados deste estudo demonstraram uma associação positiva e significativa entre o rácio de antibióticos de espectro largo e estreito com a proporção de estirpes resistentes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração, *E. coli* resistentes as cefalosporinas de terceira geração e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a fluoroquinolonas. Por outro lado, a correlação entre o mesmo rácio e a proporção de estirpes de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos foi negativa e significativa.

Uma vez que se trata de um estudo ecológico, qualquer conclusão baseada nestes resultados deverá ser tirada com prudência. Ainda assim, tendo em conta a elevada consistência dos resultados poderá indiciar um ponto de partida para que outros estudos epidemiológicos, tal como estudos observacionais, possam estudar os resultados ao nível do indivíduo. Isto é, um estudo que a partir de um indivíduo que apresente infeções por bactérias resistentes se possa perceber se o mesmo indivíduo foi exposto a antibióticos no passado.

Em conclusão, com diversas limitações que possam ser atribuídas ao estudo desenvolvido existem conclusões globais que podem ser tiradas. Os resultados apresentados sugerem que o consumo de classes de antibióticos de largo espectro, nomeadamente associação de amoxicilina com ácido clavulânico, cefalosporinas de segunda e terceira geração e macrólidos (exceto a eritromicina), poderão ter influência no desenvolvimento de resistências, em particular das estirpes de *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração e *Pseudomonas aeruginosa*, em Portugal.

Desta forma considera-se fundamental uma ação conjunta de diversos parceiros para que seja possível melhorar este cenário em Portugal.

5. Estudo III – Modelos preditivos da relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por infecção bacteriana

5.1. Estudo III: Métodos

5.1.1. Desenho do estudo

Na realização deste estudo recorreu-se a um desenho ecológico, relacionando-se, o consumo de antibióticos em DDD com os dados de internamentos por ITR e ITU identificadas nos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde, através da base de dados dos GDH. Foram escolhidas estas infeções uma vez que se trata das mais frequentemente observadas em Portugal (101).

Foram estudados os dados de internamento por ITR e ITU e de utilização de antibióticos de 2011 até 2015. Os dados absolutos de dispensa de antibióticos referem-se aos dados de dispensa em ambulatório e foram analisados em DDD.

Neste estudo pretendeu-se perceber se o consumo de absoluto de antibióticos de determinadas classes com indicação para ITU e ITR poderiam influenciar a variação mensal dos episódios de internamento por infeções bacterianas (ITU e ITR).

5.1.2. Descrição das fontes de informação e variáveis

5.1.2.1. Dados dos Grupos de Diagnóstico Homogéneo

Os dados dos episódios de internamentos hospitalares por infeção bacteriana foram provenientes dos GDH. Esta base de dados é elaborada através da história clínica por doente que recorre ao hospital, o sexo, a idade, os diferentes diagnósticos, os procedimentos realizados no hospital, as terapêuticas instituídas, o destino após a alta, entre outros (102).

Desde 2006 que esta base de dados inclui também os doentes que são observados, em regime de ambulatório, mesmo não ficando internados (tempo de internamento igual a zero dias), designados de *day cases*. Apesar de frequentemente serem designados como episódios de ambulatório, na realidade os indivíduos encontram-se no mesmo hospital, contudo para efeitos de classificação estes são episódios com tempo de internamento menor do que um dia. Esta base de dados é monitorizada pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS) e pela DGS.

Para responder aos objetivos propostos do presente trabalho foram solicitados os códigos de Classificação Internacional de Doenças CID 9 (CID-9) relativos às ITR e ITU bacterianas, desde 2011 a 2015. Os códigos completos solicitados encontram-se no **Anexo B - Códigos CID-9 para infeções bacterianas dos tratos respiratório e urinário**.

Esta lista, com os códigos CID-9, foi desenvolvida com base numa lista existente previamente validada, com códigos de infeções bacterianas, à qual foram acrescentadas alguns códigos em falta referentes às pneumonias (103). Apesar dos códigos selecionados poderem não representar a totalidade dos diagnósticos de internamento motivados por infeções bacterianas do trato respiratório e urinário, estes foram escolhidos por se julgar cobrirem uma percentagem elevadas destas infeções.

5.1.3. Análise estatística

5.1.3.1. Análise univariada

Foram caracterizados os episódios de internamento motivados por ITU e ITR no que respeita ao tempo médio de internamento, sexo e idade média dos indivíduos que motivaram o episódio. Foi ainda caracterizado se se tratava de um episódio de internamento (tempo de internamento superior a zero dias) ou de ambulatório (tempo de internamento igual a zero dias).

5.1.4. Análise multivariada

A relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por infeções respiratórias e urinárias foi estudada através de três regressões lineares múltiplas, tendo em conta a unidade temporal mensal e a nível nacional. Uma vez que os indivíduos poderão deslocar-se a um hospital de uma dada unidade territorial e deslocar-se a uma farmácia comunitária de uma unidade territorial distinta, a análise foi realizada a um nível nacional e não por NUTS II.

Estes modelos permitiram perceber a relação entre o total de internamentos mensais por infeções respiratórias e urinárias, entre 2011 e 2015, em função das variáveis independentes, isto é, os dados de consumo absolutos de antibióticos utilizados no tratamento destas infeções.

A regressão linear múltipla com seleção de variáveis *stepwise* foi utilizada para obter um modelo parcimonioso que permitisse prever a ocorrência de internamentos por infeções ITR, ITU e ambas em função do consumo de determinadas classes de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, quinolonas ou outros).

Para os três modelos realizados foram analisados os pressupostos do modelo, nomeadamente, a distribuição normal dos erros, a homogeneidade dos resíduos e a não multicolinearidade das variáveis independentes.

A análise foi efetuada com o SPSS v. 21 e considerou-se para todas as análises um nível de significância de 5%.

5.2. Estudo III: Resultados

Em primeiro lugar, observou-se a tendência dos dados relativamente aos internamentos por infeções respiratórias e urinárias bacterianas, durante o período de 2011 a 2015.

Em seguida observou-se a associação entre o número de infeções respiratórias, urinárias e ambas com o consumo de determinadas classes de antibióticos no ambulatório para as mesmas infeções.

5.2.1. Internamentos por infeções respiratórias e urinárias bacterianas

O período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015 totalizou 767.051 episódios de internamento, incluindo *day cases*, pelas causas em estudo:

- 42.050 são respeitantes a ITR superior (média de 8.410 internamentos anuais);
- 477.101 são relativos a ITR inferior (média de 95.420 internamentos anuais);
- 247.900 são referentes a ITU (média de 49.580 internamentos anuais).

De acordo com o gráfico da Figura 20, é possível perceber que enquanto as ITR tiveram uma tendência cíclica, com um pico nos meses de inverno, as ITU apresentaram uma tendência mais constante com um ligeiro aumento nos meses de verão.

O número de internamentos por ITR teve um máximo em janeiro de 2015, com 14.848 episódios de internamentos.

Por sua vez, o número de internamentos por ITU bacterianas tem tido uma tendência crescente, com 3.453 internamentos em janeiro de 2011 e 4.694 em dezembro de 2015. O pico máximo foi atingido a outubro de 2015, com 4.783 internamentos.

Quanto à tendência de internamentos importa ainda salientar que o mês de janeiro apresentou o pico anual de internamentos por ITR inferior e superior, exceto no ano de 2013 o pico anual de internamentos ocorreu em março (n=12.092). Por outro lado, as ITU tiveram o pico anual nos meses de verão, mais particularmente, em julho e agosto e, posteriormente, em outubro (em 2012, 2014 e 2015).

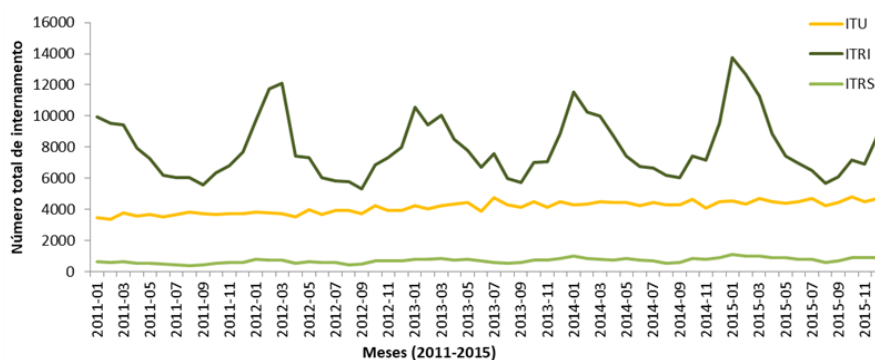


Figura 20. Internamentos por ITR e ITU, entre 2011 e 2015

Na Tabela XIII consta a caracterização dos indivíduos internados no período em estudo. Resumidamente, as ITR inferior representaram a grande maioria dos episódios de internamento, sendo que apenas nestes episódios a maioria dos indivíduos são do sexo masculino.

As ITU são os episódios de internamento que apresentam uma média superior no tempo de internamento (15,9 [DP=33,1]) e também uma idade média superior na idade dos indivíduos internados (74,2 [DP=17,0]).

Globalmente, aproximadamente metade dos episódios de internamento envolveram indivíduos do sexo masculino (50,7%).

Tabela XIII. Característica dos indivíduos internados, por motivo de internamento

Características	ITRS (n=42.050)	ITRI (n=477.101)	ITU (n=247.900)	Global (n=767.051)
Sexo masculino, n (%)	20.402 (48,5%)	257.543 (54,0%)	110.994 (44,8%)	245.460 (50,7%)
Idade, média (DP)	39,1 (29,5)	70,9 (22,1)	74,2 (17,0)	70,2 (22,4)
Tempo de internamento (dias), média (DP)	6,9 (62,3)	13,1 (25,0)	15,9 (33,1)	13,7 (31,0)
Episódios com tempo de internamento ≥ 1 dia, n (%)	37.264 (88,6%)	449.287 (94,2%)	241.092 (97,3%)	727.643 (94,9%)

Legenda: DP - desvio-padrão; ITRI infecção do trato respiratório inferior; ITRS - infecção do trato respiratório superior; ITU - infecção do trato urinário

Quando se observa mensalmente a proporção de episódios de internamentos com tempo igual ou superior a um dia face a *day cases* no caso das ITR, entre 2011 e 2015, concluiu-se que mais de 90% dos episódios de internamento por ITR inferior, enquanto se considerarmos os episódios de internamento por ITR superior mais de 85% conduzem a internamentos de tempo igual ou superior a um dia (Figura 21).

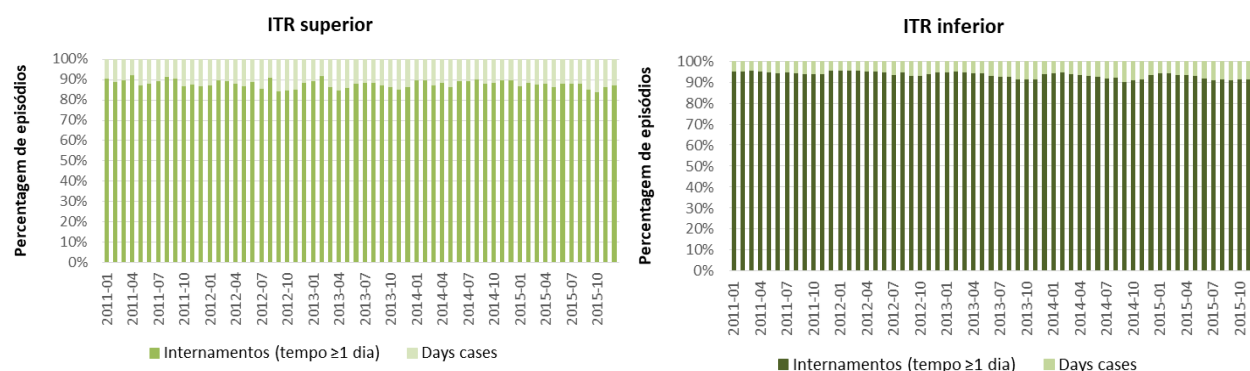


Figura 21. Percentagem de episódios de internamento com tempo ≥ 1 dia *versus* day cases, para ITR inferior e superior

Por outro lado, quando se considera apenas as ITU, em média, 93,9% dos episódios de internamento mensalmente, entre 2011 e 2015, levaram a internamentos com tempo igual ou superior a um dia. Ao longo da série observada o mês que obteve a percentagem mais baixa de episódios de internamento com tempo igual ou superior a um dia foi em julho de 2011 (89,9%), por oposição a janeiro de 2013 (96,4%), no qual se obteve a maior proporção de internamentos com tempo igual ou superior a um dia (Figura 22).

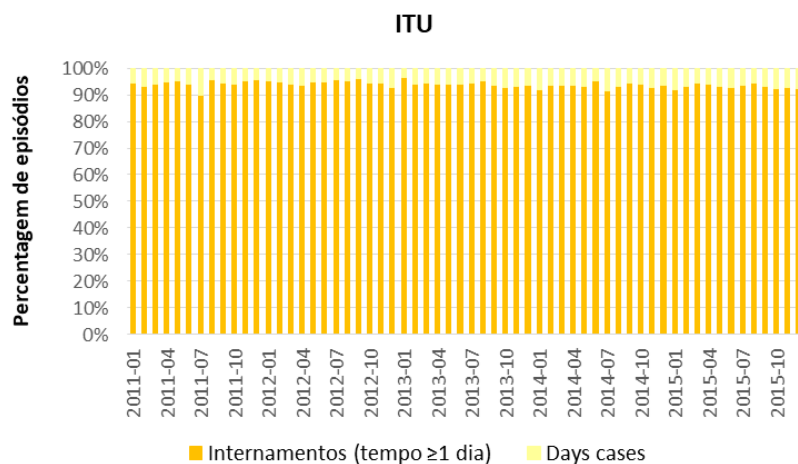


Figura 22. Percentagem de episódios de internamento com tempo ≥ 1 dia versus *day cases*, para ITU

Também foram analisados os tempos médios de internamento, excluindo os *day cases*, por ano e por tipo de infeção. Através da observação da Figura 23 é possível perceber alguma variação nos tempos médios de internamento ao longo do ano.

No que respeita à ITR superior observaram-se dois picos, correspondentes a um tempo médio de internamento de 21,7 dias, em fevereiro de 2012, e de 20,1 dias, em julho de 2014, o que se encontram bastante acima dos tempos médios de internamento dos restantes meses de 7,6 dias (excluindo os *day cases*).

Nas ITR inferior observaram-se tempos médios de internamento entre 11,8 dias, em janeiro de 2015, e 15,3 dias, em agosto de 2015. Ao longo da série, de 2011 a 2015, não foram observados valores muito díspares.

Por fim, nas ITU observaram-se tempos médios de internamento entre 10,0 dias, em agosto de 2013, e 14,0 dias, em junho de 2012. Nestes casos, à semelhança das ITR inferiores, não se observaram valores muito acima ou baixo da média.

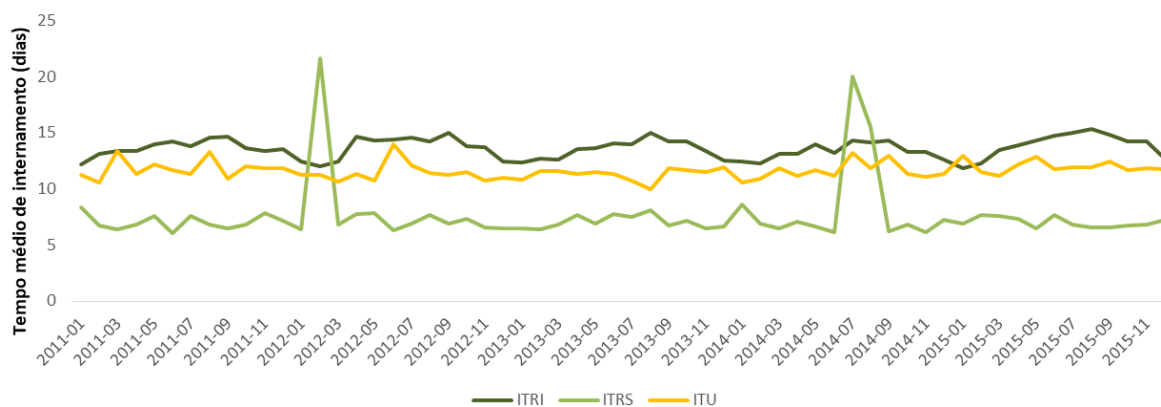


Figura 23. Tempo médio de internamento por tipo de infeção, entre 2011 e 2015

5.2.2. Modelos preditivos da relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por infecções respiratórias e urinárias bacterianas

Para se perceber a relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por ITR, ITU e ambas foram realizadas três regressões lineares múltiplas nas quais se incluíram o consumo das classes de antibióticos com indicações para as respectivas infecções como variáveis independentes:

- ITR: penicilinas (J01C), cefalosporinas (J01D), macrólidos (J01F) e quinolonas (J01M);
- ITU: penicilinas (J01C), cefalosporinas (J01D), sulfonamidas (J01E), macrólidos (J01F), quinolonas (J01M) e outros (J01X);
- Ambas: penicilinas (J01C), cefalosporinas (J01D), sulfonamidas (J01E), macrólidos (J01F), quinolonas (J01M) e outros (J01X);

No primeiro modelo ajustado, cuja variável dependente considerada foi os episódios de internamento (incluindo os *day cases*) por ITR, tendo em conta a multicolinearidade e a otimização do coeficiente de determinação foram excluídos os consumos de antibióticos de cefalosporinas (J01D), macrólidos (J01F) e quinolonas (J01M). O modelo final considerou como variáveis preditoras o consumo de penicilinas (J01C) e quinolonas (J01M), o qual explicou 87,6% (valor- $p < 0,001$) da variabilidade total dos internamentos motivados por ITR (Tabela XIV).

O segundo modelo incluiu como variáveis independentes o consumo de penicilinas (J01C) sulfonamidas (J01E), e outros antibióticos (J01X), entre os quais se incluem a fosfomicina e a nitrofurantoína, tendo como variável dependente os internamentos (incluindo os *day cases*) por ITU. O modelo ajustado explica 78,0% (valor- $p < 0,001$) da variabilidade do número total de internamentos por ITU bacterianas (Tabela XIV).

No modelo para as ITU foi incluído o consumo de penicilinas uma vez que apesar desta co-variável apresentar um coeficiente de determinação de 0,003, quando retirada, o valor do coeficiente de determinação ajustado da análise multivariada reduzia para 0,687.

Por fim, o modelo combinado considerou como variável dependente o somatório dos internamentos por ITR e ITU, incluindo os *day cases*, e como variáveis independentes o consumo dos antibióticos das classes de penicilinas (J01C) e sulfonamidas (J01E). Globalmente, o modelo ajustado explicou 88,5% (valor- $p < 0,001$) da variabilidade destes internamentos (Tabela XIV).

Tabela XIV. Resumo dos resultados dos modelos de regressão linear múltipla

Análise univariada		Análise multivariada			
	Coefficiente de determinação (r²)	valor-p	β (coeficiente ajustado)	Coefficiente de determinação ajustado	valor-p
Infeções do trato respiratório					
Penicilinas	0,815	<0,001	1,134	0,876	<0,001
Quinolonas	0,172	0,001	-0,339		
Infeções do trato urinário					
Penicilinas	0,003	0,685	0,333	0,780	<0,001
Sulfonamidas	0,481	<0,001	-0,725		
Outros*	0,308	<0,001	0,551		
Infeções do trato respiratório e urinário					
Penicilinas	0,729	<0,001	0,988	0,885	<0,001
Sulfonamidas	0,012	0,412	-0,422		

Legenda: *inclui a fosfomicina e a nitrofurantoina

5.3. Estudo III: Discussão

Os resultados da regressão linear múltipla demonstram uma elevada associação entre o consumo de determinadas classes de antibióticos no ambulatório e a variabilidade do número de internamentos por ITR, ITU e ambas. No caso das ITR o consumo de antibióticos das classes de penicilinas e quinolonas explica 87,6% da sua variabilidade. Por outro lado, quando considerando as ITU o consumo de penicilinas, sulfonamidas e outros antibióticos explicam em maior proporção a sua variabilidade ($r^2=0,780$), mesmo tendo em conta outras classes de antibióticos. Por fim, quando consideradas simultaneamente ambos os tipos de infeções bacterianas, o consumo de penicilinas e sulfonamidas são as classes que explicam uma maior proporção da sua variabilidade, isto é, explicam 88,5% da variabilidade dos casos de internamento por ITR e ITU.

Diversas explicações poderão dar origem a este acontecimento. Em primeiro lugar, e uma vez que tanto o consumo como os internamentos por ITR apresentaram máximos no trimestre de inverno, particularmente no mês de janeiro, poderá sugerir que existem mais infeções neste trimestre e que uma parte destas infeções, possivelmente as mais graves, motivaram episódios de internamento e as, potencialmente, menos graves, a administração de antibióticos, em contexto de ambulatório. Por outro lado, uma outra possível explicação poderá ser a de que o elevado consumo de antibióticos em contexto de ambulatório poderá induzir resistências bacterianas originando, posteriormente, casos mais graves que terão de ser tratados em contexto hospitalar. Uma terceira hipótese poderá ser a de que, após a alta hospitalar, os doentes têm a necessidade de manter a terapêutica de forma a continuar o tratamento da infeção hospitalar já no ambulatório. Sendo que neste último caso a variável dependente deveria ser o consumo de antibióticos e os internamentos a variável independente.

Assim, uma vez que não existe uma base de dados que permita a ligação entre os indivíduos que consomem antibióticos e os que são internados devido a infeções respiratórias e urinárias não é possível perceber se existe uma relação direta entre os dois acontecimentos. Ou seja, apesar do consumo de antibióticos explicar uma proporção elevada da variabilidade dos internamentos, devido à falácia ecológica, o consumo de antibióticos e os episódios de internamento por ITR e ITU, poderão não estar verdadeiramente relacionados ou, por outro lado, estar relacionado com um terceiro fator de confundimento por indicação, como por exemplo, uma elevada virulência das bactérias nos anos em questão.

Estudos anteriormente publicados analisaram a associação entre o consumo de antibióticos e as consequências dessa mesma utilização ao nível do indivíduo (104, 105). Nos EUA foi realizado um estudo que recorreu a uma base de dados populacional, com o objetivo de perceber as consequências da falência da terapêutica antibiótica com macrólidos para uma infeção respiratória. Note-se que a falência terapêutica foi definida como utilização de recursos de saúde (consulta médica, episódio de urgência ou internamento). Este estudo concluiu que em, aproximadamente, 10% das prescrições de macrólidos para infeções respiratórias ocorreu falência terapêutica, o que implica um consumo adicional de recursos de saúde. Salienta-se que a utilização de um macrólido de largo espectro implicava um risco superior (face a um de espectro estreito) de um internamento, episódio de urgência ou consulta, no caso de diagnóstico de sinusite ou bronquite aguda (105).

Num outro estudo, realizado na Noruega por Haug e colegas, 2014, procurou-se investigar se os dados de vigilância recolhidos conseguem justificar as diferenças na utilização de antibióticos. Neste estudo o objetivo foi o oposto dos dados previamente apresentados, isto é, foi perceber quais os preditores associados ao consumo de antibióticos e não as consequências dos mesmos. O estudo concluiu que o consumo elevado de antibióticos estava associado a uma proporção de internamentos de longa duração. Pelo lado oposto, verificou-se que um consumo reduzido de antibióticos era mais frequente em hospitais ligados a universidades, sendo que variáveis como o tamanho ou localização geográfica do hospital não se encontravam associadas ao consumo de antibióticos (104).

Na literatura é possível encontrar-se alguns estudos que analisaram a relação entre o consumo de antibióticos e o aparecimento de resistências, em contexto hospitalar (106-109). Um estudo realizado na Alemanha, encontrou associações fortes e significativas entre o aparecimento de MRSA e o consumo de cefalosporinas de terceira geração, fluoroquinolonas e macrólidos, mas também da não higienização das mãos com produtos à base de álcool (110). Assim, o presente estudo vem adicionar ao conhecimento existente e sob uma perspetiva diferente a relação entre o consumo de antibióticos e os internamentos por ITR e ITU.

No que respeita à associação entre o consumo de antibióticos e o aparecimento de resistências bacterianas em contexto hospitalar salienta-se ainda que o presente estudo considerou os internamentos com duração igual ou superior a um dia, bem como os internamentos com duração inferior a um dia, isto é, os *day cases*. Esta opção poderá ser considerada uma limitação, uma vez que os *day cases* poderão corresponder a internamento eletivos para a realização de meios complementares de diagnósticos ou terapêutica. De qualquer forma, foram considerados o total de internamentos com os códigos referentes aos diagnósticos de infeções do trato respiratório e urinário que incluíram os *day cases*, os quais representam, em média, uma proporção inferior a 10% dos casos de internamento, sendo que não apresentou uma variação acentuada ao longo da série analisada. Assim julga-se que a exclusão destes casos deverá ter uma influência reduzida nos resultados. Ainda assim considera-se que a análise dos mesmos dados, excluindo os *day cases*, poderá ser uma análise a realizar num trabalho futuro.

Este estudo, apesar de ser apenas uma relação a nível ecológico, tem uma elevada plausibilidade biológica e consistência, de acordo com a literatura anteriormente publicada. Estudos mais recentes apontam para a crescente problemática das resistências adquiridas na comunidade, sendo que está não é apenas um problema hospitalar (111). Numa revisão sistemática da literatura e meta-análise concluiu-se que a utilização de antibióticos para infeções urinárias e respiratórias nos cuidados de saúde primários originava um desenvolvimento de resistência ao antibiótico utilizado e que esta mesma resistência poderia persistir por um período de 12 meses (112). Outros estudos suportam os resultados apresentados neste trabalho uma vez que demonstram que a resistência aos antibióticos, causada pela utilização de antibioterapia de largo-espectro ao invés de antibioterapia dirigida, origina um aumento da gravidade das doenças, um aumento da mortalidade e um aumento do risco de complicações, admissões hospitalares e prolongamento dos internamentos (113, 114).

5.4. Estudo III: Conclusão

Os resultados deste terceiro estudo sugerem uma elevada associação do consumo absoluto de antibiótico:

- das classes de penicilinas e quinolonas com o número de internamentos por ITR,
- das classes de penicilinas, sulfonamidas e outros com o número de internamentos por ITU;
- das classes de penicilinas e sulfonamidas com o somatório do número de internamentos por ITR e ITU.

Isto é, o consumo de antibióticos das classes mencionadas explica numa maior proporção a variabilidade do número de internamentos pelos motivos correspondentes.

Apesar da aparente simplicidade dos modelos desenvolvidos, estes traduzem a realidade do que se pode observar num pico de consumo de antibióticos. Isto é, o modelo relaciona o consumo de antibióticos no ambulatório com o número de internamentos em contexto hospitalar. Entre as conclusões que se podem tirar deste estudo encontra-se a estreita relação entre a realidade em ambulatório e no contexto hospitalar. Os fatores de ligação, causas ou consequências poderão ser diversos, contudo tornou-se claro que os dois ambientes não se encontram isolados, e que qualquer fator que afete o consumo de antibióticos no ambulatório poderá traduzir-se também em consequências a nível dos internamentos hospitalares.

Por fim, importa ressaltar que existe uma relação forte entre estes dois acontecimentos, isto é, o consumo de antibióticos em ambulatório e os internamentos por infeções, no entanto não é possível, com os dados disponíveis, perceber qual a causa e qual a consequência.

Em conclusão, cabe a todos os intervenientes promover um bom uso dos antibióticos de forma a minorar as potenciais consequências do seu abuso, isto é, o desenvolvimento de resistências e, consequentemente, os potenciais internamentos, podendo também culminar na inefetividade da terapêutica.

6. Conclusões finais

Em primeiro lugar poder-se-á concluir que o padrão de consumo de antibióticos é heterógeno ao longo do território português. Observou-se também uma tendência de diminuição do consumo de antibióticos, entre 2004 e 2015, contudo esta diminuição não se reflete ao nível dos indicadores de qualidade de consumo. De facto, e apesar do consumo, em absoluto, ter diminuído nos últimos anos, o rácio de consumo de antibióticos de espectro largo e estreito tem aumentado, de forma progressiva, ao longo dos últimos anos.

Por sua vez, e observando a tendência de aumento das resistências aos antibióticos em Portugal, os resultados sugerem que a qualidade de consumo de antibióticos poderá estar associada às resistências de certas estirpes bacterianas, ou seja, não apenas o consumo de antibióticos em absoluto, mas sim a qualidade do consumo de antibióticos poderá estar a influenciar o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos.

Demonstrou-se que o rácio do consumo de antibióticos de espectro largo e estreito encontrava-se correlacionado de forma significativa com a proporção de estirpes de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas e cefalosporinas, *E. coli* resistentes às cefalosporinas, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes às fluoroquinolonas, MRSA, *Enterococcus faecalis* resistentes a aminopenicilinas.

Embora se trate de uma abordagem ecológica, o resultado da correlação demonstrou que a resistência é diretamente proporcional o consumo de antibióticos de espectro largo.

Por fim, observou-se que o consumo absoluto de penicilinas e quinolonas parecem explicar 87,6% da variabilidade do número de internamentos motivados por ITR e o consumo de penicilinas, sulfonamidas e outros antibióticos explicam 78,0% dos internamentos devido a ITU. Quando considerados os internamentos por ambos os tipos de infeções, o consumo de penicilinas e sulfonamidas parecem explicar 88,5% da sua variabilidade. Apesar de esta relação ser, igualmente, a um nível ecológico, parece que um maior consumo de determinadas classes de antibióticos no ambulatório está associado a um aumento dos internamentos motivados por ITR e ITU.

Assim, além deste estudo sugerir que as resistências estão associadas ao consumo de antibióticos de largo espectro, também parece existir uma relação entre o consumo de antibióticos no ambulatório e as hospitalizações motivadas por ITR e ITU.

As implicações do consumo de antibióticos no ambulatório poderão ser múltiplas. Por um lado, poderão estar associadas ao aparecimento de resistências e simultaneamente à ocorrência de hospitalizações por ITR e ITU. Estes acontecimentos poderão traduzir-se numa inefetividade dos antibióticos aliados a um aumento do consumo de recursos de saúde. Assim, considera-se premente a implementação de iniciativas que não só reduzam, mas também tornem mais eficiente o consumo de antibióticos. Entre as iniciativas que se revelaram mais eficazes na literatura foram a promoção de intervenções que visaram sensibilizar os profissionais de saúde para as diversas consequências de uma má utilização dos antibióticos e, simultaneamente, campanhas dirigidas à população, para que o

cidadão coloque menos pressão no profissional de saúde para o consumo destas terapêuticas (50, 51, 115).

7. Referência bibliográfica

1. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol.* 2013;4:47.
2. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol.* 2013;303(6-7):388-95.
3. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
4. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 3:12-5.
5. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(11-12):843-50.
6. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2007;16(1):115-23.
7. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 6:vi3-12.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2013.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. 2014.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011. Stockholm: ECDC; 2014.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Oslo; 2015.
12. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, Ng H, Bowie WR, Heule L, et al. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis.* 2004;15(1):29-35.
13. Byarugaba DK. Mechanism of Antimicrobial Resistance. In: Sosa AdJ, Byarugaba DK, Amábile-Cuevas CF, Hsueh P-R, Kariuki S, Okeke IN, editors. *Antimicrobial Resistance in Developing Countries.* New York, United States of America: Springer; 2009.
14. Carroll KC. Bacteriology. In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner T, editors. *Medical Microbiology.* 26^a ed: McGraw-Hill; 2013. p. 149-403.
15. Resumo das Características do Medicamento - Linezolida: Infarmed; 2014 [Available from: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31806&tipo_doc=rcm].
16. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2011;66 Suppl 6:vi71-7.
17. Ramalhinho I, Cabrita J, Ribeirinho M, Vieira I. Evolução do consumo de antibióticos em Portugal Continental (2000 – 2007). Lisboa; 2010.
18. Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Relatório Nacional de Monitorização do Consumo de Antimicrobianos - Ano 2013 - Portugal. 2013.
19. Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Relatório Nacional de Monitorização do Consumo de Antimicrobianos - Ano 2010 - Portugal. 2010.
20. Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Relatório Nacional de Monitorização do Consumo de Antimicrobiano - Ano 2011 - Portugal. 2011.
21. Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Relatório Nacional de Monitorização do Consumo de Antimicrobiano - Ano 2012 - Portugal. 2012.
22. van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14(4):327-35.

23. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(2):155-65.
24. Paulson JA, Zaoutis TE. Nontherapeutic Use of Antimicrobial Agents in Animal Agriculture: Implications for Pediatrics. *Pediatrics.* 2015;136(6):e1670-7.
25. Food and Drug Administration - Center for Veterinary Medicine. FDA 2012 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2014 [Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM416983.pdf>.
26. Alexander TW, Yanke LJ, Topp E, Olson ME, Read RR, Morck DW, et al. Effect of subtherapeutic administration of antibiotics on the prevalence of antibiotic-resistant *Escherichia coli* bacteria in feedlot cattle. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74(14):4405-16.
27. Diarra MS, Silversides FG, Diarrassouba F, Pritchard J, Masson L, Brousseau R, et al. Impact of feed supplementation with antimicrobial agents on growth performance of broiler chickens, *Clostridium perfringens* and enterococcus counts, and antibiotic resistance phenotypes and distribution of antimicrobial resistance determinants in *Escherichia coli* isolates. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(20):6566-76.
28. Vieira AR, Houe H, Wegener HC, Lo Fo Wong DM, Emborg HD. Association between tetracycline consumption and tetracycline resistance in *Escherichia coli* from healthy Danish slaughter pigs. *Foodborne Pathog Dis.* 2009;6(1):99-109.
29. Varga C, Rajic A, McFall ME, Reid-Smith RJ, Deckert AE, Checkley SL, et al. Associations between reported on-farm antimicrobial use practices and observed antimicrobial resistance in generic fecal *Escherichia coli* isolated from Alberta finishing swine farms. *Prev Vet Med.* 2009;88(3):185-92.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.
31. Sanders CC, Sanders WE. β -Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria: Global Trends and Clinical Impact. *Clinical Infectious Diseases.* 1992;15(5):824-39.
32. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature.* 2000;406(6797):775-81.
33. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(7):2054-9.
34. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *Bmj.* 1998;317(7159):652-4.
35. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boelle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of beta-lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2330-7.
36. Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(1):18-27.
37. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoecur H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Jama.* 1998;279(5):365-70.
38. Mathew AG, Cissell R, Liamthong S. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. *Foodborne Pathog Dis.* 2007;4(2):115-33.
39. Kuenzli E. Antibiotic resistance and international travel: Causes and consequences. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(6):595-8.
40. Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int.* 2012;109(12):1781-5.

41. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of beta-lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;78:3-13.
42. Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2016;34(1):77 - 84.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC; 2013.
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC; 2012.
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC; 2011.
46. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC; 2010.
47. Direção-Geral da S. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2014. 2014.
48. Direção-Geral da Saúde (DGS). Norma 004/2013 - Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. 2013.
49. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.
50. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(1):17-31.
51. Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C, Pepin S, Leroy M, Boelle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6(6):e1000084.
52. Goossens H, Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Gordts B, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill.* 2008;13(46).
53. Aliança Portuguesa para a Preservação do Antibiótico (APAPA) 18-11-2011 [Available from: http://www.arsalgarve.min-saude.pt/portal/sites/default/files//images/centrodocs/dia_europeu_antibioticos_2013/memorando_APAPA_dia_antibiotico_2013.pdf].
54. Despacho nº. 2902/2013, de 22 de Fevereiro.
55. Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2011-2016 2010 [Available from: <http://pns.dgs.pt/pns-versao-completa/>].
56. ESAC Management Team, Advisory ES, Board, ESAC National Networks. ESAC – European Surveillance of Antimicrobial Consumption - ESAC Yearbook 2007 2007 [Available from: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/publications/Documents/ESAC_yearbook_2007.pdf].
57. EARSS Management Team, members of the Advisory Board, national representatives of EARSS. EARSS Annual Report 2007 Bilthoven, The Netherlands: European Centre for Disease Prevention and Control; October 2008 [Available from: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2007_EARSS_Annual_Report.pdf].
58. Fugitt R, Luckenbaugh R, inventors 5-Halomethyl-3-phenyl-2-oxazolidinones United States of America December 1978.
59. Debono M, Barnhart M, Carrell CB, Hoffmann JA, Occolowitz JL, Abbott BJ, et al. A21978C, a complex of new acidic peptide antibiotics: isolation, chemistry, and mass spectral structure elucidation. *J Antibiot (Tokyo).* 1987;40(6):761-77.

60. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):71-109.
61. Rex JH, Eisenstein BI, Alder J, Goldberger M, Meyer R, Dane A, et al. A comprehensive regulatory framework to address the unmet need for new antibacterial treatments. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):269-75.
62. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(1):29-40.
63. E M, CM M, S E, J B, M G-T, D B. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research United Kingdom: World Health Organization; 2010 [Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/120143/E94241.pdf].
64. Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J. Antibiotic research and development: business as usual? *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1604-7.
65. Zorzet A. Overcoming scientific and structural bottlenecks in antibacterial discovery and development. *Ups J Med Sci.* 2014;119(2):170-5.
66. Torre C, Guerreiro J, de Oliveira Martins S, Raposo JF, Martins AP, Leufkens H. Patterns of glucose lowering drugs utilization in Portugal and in the Netherlands. Trends over time. *Prim Care Diabetes.* 2015;9(6):482-9.
67. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the United States, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2763-6.
68. Idálio Revez AH. Saúde. No Verão a população algarvia triplica e quem quer rapidez na saúde tem que pagar 2018 [Available from: <https://www.publico.pt/2010/08/03/sociedade/noticia/no-verao-a-populacao-algarvia-triplica-e-quem-quer-rapidez-na-saude-tem-que-pagar-1449830>].
69. Holstiege J, Schink T, Molokhia M, Mazzaglia G, Innocenti F, Oteri A, et al.
70. Brauer R, Ruigomez A, Downey G, Bate A, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, et al. Prevalence of antibiotic use: a comparison across various European health care data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25 Suppl 1:11-20.
71. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Public knowledge, attitudes, and experience regarding the use of antibiotics in Italy. *PLoS One.* 2013;8(12):e84177.
72. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clin Infect Dis.* 2007;44(8):1091-5.
73. Garau J. Impact of antibiotic restrictions: the ethical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 5:16-24.
74. Horn SD. Unintended consequences of drug formularies. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(18):2204-6.
75. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen GV, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res.* 2008;8:123.
76. Blommaert A, Coenen S, Gielen B, Goossens H, Hens N, Beutels P. Patient and prescriber determinants for the choice between amoxicillin and broader-spectrum antibiotics: a nationwide prescription-level analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2383-92.
77. Teixeira Rodrigues A, Ferreira M, Pineiro-Lamas M, Falcao A, Figueiras A, Herdeiro MT. Determinants of physician antibiotic prescribing behavior: a 3 year cohort study in Portugal. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(5):949-57.
78. DECO Proteste. Farmácias vendem antibióticos para cão sem receita 2017 [Available from: <https://www.deco.proteste.pt/saude/medicamentos/noticias/farmacias-vendem-antibioticos-para-cao-sem-receita>].
79. Blommaert A, Marais C, Hens N, Coenen S, Muller A, Goossens H, et al. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):535-47.
80. Muller A, Monnet DL, Talon D, Henon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(5):585-91.
81. Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, Wisniewski MF, Hershow RC, Fridkin SK, et al. The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis.* 2002;35(12):1491-7.

82. Wettermark B, Zoega H, Furu K, Korhonen M, Hallas J, Norgaard M, et al. The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research--a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(7):691-9.
83. Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *International journal of antimicrobial agents.* 2013;41(3):203-12.
84. Roque F, Teixeira-Rodrigues A, Breitenfeld L, Pineiro-Lamas M, Figueiras A, Herdeiro MT. Decreasing antibiotic use through a joint intervention targeting physicians and pharmacists. *Future Microbiol.* 2016;11:877-86.
85. Roque F, Herdeiro MT, Soares S, Teixeira Rodrigues A, Breitenfeld L, Figueiras A. Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health.* 2014;14:1276.
86. Hinkle D, Wiersma W, Jurs S. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences* 5th ed ed. Boston: Houghton Mifflin; 2003.
87. Eberly LE. Multiple linear regression. *Methods Mol Biol.* 2007;404:165-87.
88. Marôco J. *Análise estatística com PASW Statistics (ex-SPSS)2010.*
89. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(11):1722-30.
90. Natsch S, Conrad C, Hartmeier C, Schmid B. Use of amoxicillin-clavulanate and resistance in *Escherichia coli* over a 4-year period. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(9):653-6.
91. Dias R, Canica M. Trends in resistance to penicillin and erythromycin of invasive pneumococci in Portugal. *Epidemiol Infect.* 2008;136(7):928-39.
92. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol.* 1989;18(1):269-74.
93. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):289-307.
94. Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan PT, Harbarth S, Bertrand X. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):878-81.
95. Moller JK. Antimicrobial usage and microbial resistance in a university hospital during a seven-year period. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24(6):983-92.
96. Sogaard P. The epidemiology of antibiotic resistance in three species of the Enterobacteriaceae and the relation to consumption of antimicrobial agents in Odense University Hospital. *Dan Med Bull.* 1989;36(1):65-84.
97. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med.* 1997;337(7):441-6.
98. Goossens H, Ghysels G, Van Laethem Y, De Wit S, Levy J, De Mol P, et al. Predicting gentamicin resistance from annual usage in hospital. *Lancet.* 1986;2(8510):804-5.
99. Friedrich LV, White RL, Bosso JA. Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of gram-negative aerobes. *Clin Infect Dis.* 1999;28(5):1017-24.
100. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(1):31-6.
101. Pina E, Paiva JA, Nogueira P, Silva MG. Prevalência de Infecção Adquirida no Hospital e do Uso de Antimicrobianos nos Hospitais Portugueses - Inquérito 2012. *Direção-Geral da Saúde;* 2013.
102. Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS). Grupos de Diagnósticos Homogêneos 2017 [Available from: <http://www2.acss.min-saude.pt/Default.aspx?TabId=460&language=pt-PT>].
103. Diagnostic Services - Quest Diagnostics. ICD-9-CM to ICD-10-CM Codes for Infectious Disease 2015 [This list is intended to assist ordering physicians in providing ICD-10 Diagnostics codes as required by Medicare and other Insurers. It includes some commonly found ICD- codes]. Available from: https://www.questdiagnostics.com/dms/Documents/Other/CPT-2015/ICD_9-10_Infectious_Disease_MI4956.pdf.

104. Haug JB, Berild D, Walberg M, Reikvam A. Hospital- and patient-related factors associated with differences in hospital antibiotic use: analysis of national surveillance results. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1):40.
105. Wu JH, Howard DH, McGowan JE, Jr., Frau LM, Dai WS. Patterns of health care resource utilization after macrolide treatment failure: results from a large, population-based cohort with acute sinusitis, acute bronchitis, and community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 2004;26(12):2153-62.
106. Cusini A, Herren D, Bütikofer L, Plüss-Suard C, Kronenberg A, Marschall J. Intra-hospital differences in antibiotic use correlate with antimicrobial resistance rate in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective observational study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7.
107. Canton R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:3-11.
108. Ryu S, Klein EY, Chun BC. Temporal association between antibiotic use and resistance in *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:83.
109. Meumann EM, Mitchell BG, McGregor A, McBryde E, Cooley L. Urinary *Escherichia coli* antimicrobial susceptibility profiles and their relationship with community antibiotic use in Tasmania, Australia. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(4):389-93.
110. Kaier K, Hagist C, Frank U, Conrad A, Meyer E. Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(4):346-53.
111. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(6):229-41.
112. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;340:c2096.
113. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis*. 2008;47 Suppl 1:S3-13.
114. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-63.
115. Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, van Breda M, et al. National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):373-9.

8. Anexos

Anexo A - Autorização da Comissão de Ética



**CENTRO ACADÉMICO
DE MEDICINA DE LISBOA**

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NOROESTE



HOSPITAL
SANTAMARIA



HOSPITAL
DE SANTA MARIA



FACULDADE DE
MEDICINA
DE LISBOA



INSTITUTO
DE MEDICINA
MOLECULAR

Presidente

Prof. Doutor José Pereira Miguel

Vice-Presidente

Profª. Doutora Maria Luisa Figueira

Membros

Prof. Doutor Alexandre Mendonça

Dra. Ana Luisa Figueiras

Prof. Dr. Carlos França

Padre Fernando Sampaio

Mestre Enfª. Graça Roldão

Prof. Doutor João Forjaz Lacerda

Prof. Doutor João Lavinha

Prof. Doutor José Luis Ducla Soares

Prof. Doutor José Luis Garcia

Profª. Doutora Mafalda Videira

Dr. Mário Miguel Rosa

Exma. Senhora

Dra. Marta Varga Gomes

Lisboa, 24 de Fevereiro de 2016

Nossa Refª. Nº 567/15

Assunto: Projecto de Investigação "Modelos Preditivos da Relação entre as Resistências aos Antimicrobianos e o Consumo de Antibióticos - uma Abordagem Ecológica"

Relator - Prof. Doutor João Lavinha

Pela presente informamos que o projecto citado em epígrafe, obteve, na reunião realizada em 17 de Fevereiro de 2016, parecer favorável da Comissão de Ética.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética do CAML


Prof. Doutor José Pereira Miguel

COMISSÃO DE

ÉTICA DO CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA (CHLN/FMUL/IMM)

Secretariado: Ana Cristina Pimentel Neves e Patrícia Fernandes

Tel. - 21 780 54 05; Fax - 21 780 56 90

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 LISBOA

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117

1769-001 LISBOA

Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 2

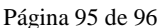
Anexo B - Códigos CID-9 para infeções bacterianas dos tratos respiratório e urinário

	Código (CID-9)	Designação
Infeções do trato respiratório inferior	033.9	Coqueluche, organismo não especificado
	466.0	Bronquite aguda
	481	Pneumonia pneumocócica (por estreptococos pneumoniae)
	482	Pneumonia bacteriana não classificável em outra parte
	482.0	Pneumonia devida a <i>Klebsiella pneumoniae</i>
	482.1	Pneumonia devida a <i>Pseudomonas</i>
	482.2	Pneumonia devida a <i>Haemophilus influenzae</i>
	482.3	Pneumonia devida a <i>Streptococcus</i>
	482.30	Pneumonia devida a <i>Streptococcus</i> não especificados
	482.31	Pneumonia devida a <i>Streptococcus</i> do grupo A
	482.32	Pneumonia devida a <i>Streptococcus</i> do grupo B
	482.39	Pneumonia devida a <i>Streptococcus</i> não classificável em outra parte
	482.4	Pneumonia devida a <i>Staphylococcus</i>
	482.40	Pneumonia devida a <i>Staphylococcus</i> não especificado
	482.41	Pneumonia devida a <i>Staphylococcus aureus</i> sensível a metilina
	482.42	Pneumonia devida a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina
	482.49	Pneumonia devida a <i>Staphylococcus</i> NCOP
	482.8	Pneumonia devida a bactérias especificadas NCOP
	482.81	Pneumonia devida a anaeróbios
	482.82	Pneumonia devida a <i>Escherichia coli</i> (E. coli)
	482.83	Pneumonia devida a bactéria gram-negativa não classificável em outra parte
	482.89	Pneumonia devida a bactéria especificada não classificável em outra parte
	482.9	Pneumonia bacteriana não especificada
	483	Pneumonia devida a microrganismos especificados NCOP
	483.0	Pneumonia devida a <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	483.1	Pneumonia devida a clamídia
	483.8	Pneumonia devida a organismo especificado não classificado em outra parte
	484	Pneumonia em doenças infecciosas codificadas em outra parte
	484.1	Pneumonia em doença de inclusão citomegálica
	484.3	Pneumonia na coqueluche
	484.5	Pneumonia no carbúnculo
	484.6	Pneumonia na aspergilose
	484.7	Pneumonia em micoses sistémicas NCOP
	484.8	Pneumonia em doenças infecciosas NCOP
	485	Broncopneumonia devida a microrganismo não especificado
	487.0	Gripe com pneumonia
	486	Pneumonia devida a microrganismo não especificado
	511.0	Pleurisia sem menção de derrame ou de tuberculose ativa
	786.05	Respiração superficial
	786.09	Dispneia ou anormalidade respiratória NCOP
	795.51	Reação não específica ao teste cutâneo da tuberculina sem tuberculose ativa

	Código (CID-9)	Designação
Infecções do trato respiratório superior	034.0	Angina estreptocócica
	460	Nasofaringite aguda (resfriado comum)
	461.9	Sinusite aguda não especificada
	462	Faringite aguda
	463	Amigdalite aguda
	465.9	Infeções agudas das vias respiratórias superiores de local não especificado
	472.0	Rinite crônica
	473.9	Sinusites crônicas SOE
	786.2	Tosse
Infecções do trato urinário	595	Cistite
	595.9	Cistite não especificada
	599.0	Infeção do trato urinário, local não especificado
	599.7	Hematúria, não especificada
	599.71	Hematúria macroscópica
	599.72	Hematúria microscópica
	599.9	Afeção não especificada da uretra e trato urinário
	601.9	Prostatite, não especificada
	602.9	Afeções da próstata SOE
	788.1	Disúria
	788.3	Incontinência urinária, não especificada
	788.41	Frequência urinária
	788.42	Poliúria
	788.63	Urgência da micção

Anexo C - Publicações realizadas em formato de *poster* no âmbito da presente dissertação

Publicação em formato de *poster* na III Reunião Científica Anual Sociedade Portuguesa de Farmácia Clínica e Farmacoterapia, no dia 15 de Abril de 2015, em Lisboa.





Association between broad-narrow antibiotic consumption quality indicator and antimicrobial resistance

Marta Vargas Gomes¹, Carla Torre², José Guerreiro², Paulo Nogueira¹, Cristina Furtado¹

¹Faculty of Medicine, Institute of Preventive Medicine and Public Health, University of Lisbon

²Centre for Health, Evaluation & Research (CEFAR), National Association of Pharmacies, Lisbon, Portugal.



Background

Antimicrobial resistance is a worrisome problem and several studies have associated antimicrobial resistance with antibiotic consumption^[1]. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-net) has developed several quality indicators and among them the ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics that provides a quick evaluation of antibiotic consumption quality^[2].

This study aimed to explore the correlation between broad to narrow-spectrum antibiotics and the rates of antimicrobial resistance in Portugal, 2004-2013.

Methods

This was an ecological study, which aimed to correlate antibiotic consumption quality indicator (broad to narrow-spectrum indicator) with antimicrobial resistance patterns occurred in the same country – Portugal.

Annual outpatient systemic antibiotic consumption in Portugal, between 2004-2013, was retrieved from CEFAR Pharmacy Sales Information System, a representative nationwide sell-out database for ambulatory care. Using this database it was possible to calculate the broad to narrow-spectrum quality indicator. This selected measure of antibiotic consumption is used, within ESAC-net countries, to rank the country which has better antibiotic consumption. The broad to narrow-spectrum quality indicator is calculated through the sum of selected broad-spectrum antibiotics divided by the sum of narrow-spectrum antibiotics. This ratio provides a quick evaluation of antibiotic consumption patterns - the lower the ratio, the better consumption pattern.

$$\text{Ratio of broad to narrow - spectrum antibiotics} = \frac{J01CR + J01DC + J01DD + (J01F - J01FA01)}{J01CE + J01DB + J01FA01}$$

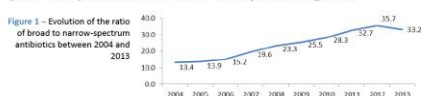
Legend: J01CR, Combinations of penicillins including beta-lactamase inhibitors; J01DC, 2nd-generation cephalosporins; J01DD, 3rd-generation cephalosporins; J01F, Macrolides, lincosamides and streptogramins; J01FA01, Erythromycin; J01CE, Beta-lactamase sensitive penicillins; J01DB, 1st-generation cephalosporins.

Annual antimicrobial resistance proportions were retrieved from The European Surveillance System (TESSy)^[3], 2004-2013. Selected bacteria comprised those collected by European Antimicrobial Resistance Surveillance Network and resistant to antibiotics available at ambulatory level in Portugal (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp.).

Linear correlations were assessed using parametric tests (Pearson) and the non-parametric alternative (Spearman), with a minimum of 8 observations. Statistical analysis were performed using SAS EnterpriseGuide v4.1 with a significance level of 5%.

Results

The broad to narrow-spectrum antibiotic quality indicator of antibiotics consumptions varied between 13.4 to 33.2, from 2004 to 2013, respectively. This ratio had a constant growth between 2004 and 2012 (13.4 – 32.7) and declined in 2013 – as depicted in Figure 1.



Figures presented below show positive correlation between antimicrobial resistance and ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics.

Klebsiella pneumoniae resistance rose from 2006 to 2013: from 19.7% to 35.7% resistance to fluoroquinolones and from 20.8% to 37.0% resistance to 3rd-generation cephalosporins.

Statistical significant positive correlations were observed between the broad to narrow-spectrum ratio and *Klebsiella pneumoniae* resistant to fluoroquinolones ($r=0.95$; $p=0.0002$) and to 3rd-generation cephalosporin ($r=0.94$; $p=0.0004$) (Figure 2 and Figure 3).

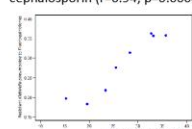


Figure 2 – Resistant *Klebsiella pneumoniae* to fluoroquinolones and ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics

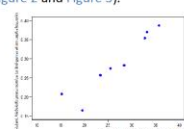


Figure 3 – Resistant *Klebsiella pneumoniae* to 3rd-generation cephalosporins and ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics

Results (continuation)



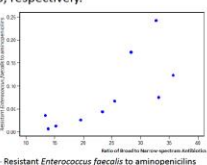
Figure 4 – Resistant *Pseudomonas aeruginosa* to fluoroquinolones and ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics

Pseudomonas aeruginosa resistance to fluoroquinolones peaked in 2011 and 2012 with a proportion of 25.6%. This bacterial resistance also showed a positive correlation between ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics ($r=0.77$; $p=0.0261$) (Figure 4).

Proportions of *Enterococcus faecalis* resistant to aminopenicillins rose from 3.6% to 7.5%, in 2004 and 2013, respectively.

This bacteria show the lowest resistance proportion among bacteria presented.

Nevertheless the higher the ratio of broad to narrow-spectrum, the higher was the proportion of *Enterococcus faecalis* resistant to aminopenicillins ($r=0.75$; $p=0.0131$) (Figure 5).



Escherichia coli resistant to 3rd-generation cephalosporins had

proportions rising from 8.1%, in 2004, to 14.9%, in 2013.

Also a positive significant correlations with ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics were observed ($r=0.67$; $p=0.0348$) (Figure 6).

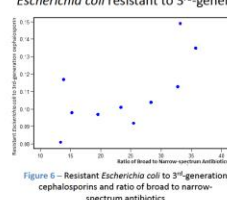


Figure 6 – Resistant *Escherichia coli* to 3rd-generation cephalosporins and ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) proportion rose from 46.1% in 2004, to 46.8% in 2013. This resistance peaked in 2011, with an observed resistant proportion of 54.6%. This was the highest resistance observed among bacteria depicted.

Also a positive correlation was observed between this antimicrobial resistance and the higher consumption of broad-spectrum antibiotics, compared to the consumption of narrow-spectrum antibiotics ($r=0.66$; $p=0.0361$) (Figure 7).

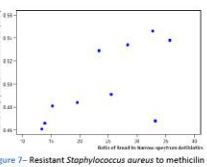


Figure 7 – Resistant *Staphylococcus aureus* to methicillin and ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics

Discussion and Main Conclusions

In Portugal, positive correlations between ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics and six antimicrobial resistances were observed, which was particularly high in *Klebsiella pneumoniae* resistance. The association of antimicrobial resistance and this quality indicator might suggest, at an ecological level, that certain bacteria resistance are affected by the consumption of broad spectrum antibiotics.

Nonetheless, the ratio of broad to narrow-spectrum antibiotics should play an important role when analysing antibiotic consumption, once it may specify which classes of antibiotics should be avoided in order to improve antibiotic consumption patterns.

Specific recommendations should consider this quality indicator to improve antibiotic consumption and, probably, antimicrobial resistance.

References

- [1] Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-587.
- [2] Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(suppl 6):vi71-7.
- [3] The European Surveillance System (TESSy). Consulted in 25-05-2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/Pages/index.aspx>

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Portuguese pharmacies that voluntarily provide information regarding medication consumption information to ANF.